

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Patent Attorneys, Kuzuwa & Partners
AOI Building
Honshio-cho 19,
Shinjuku-ku
Tokyo 160-0003
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 November 2000 (02.11.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input checked="" type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address KUZUWA, Kiyoshi Kuzuwa & Partner Patent Attorneys Sogo Kojimachi Dai-ichi Building 2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku Tokyo 102-0083 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 03-3265-9649	
	Facsimile No. 03-3265-9641	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality		
<input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address KUZUWA, Kiyoshi Patent Attorneys, Kuzuwa & Partners AOI Building Honshio-cho 19, Shinjuku-ku Tokyo 160-0003 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Masashi HONDA Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C. 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 January 2000 (20.01.00)	
International application No. PCT/JP99/02546	Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT
International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)	Priority date (day/month/year) 19 May 1998 (19.05.98)
Applicant TANIDA, Norifumi et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
08 December 1999 (08.12.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer R. Forax</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 05 May 2000 (05.05.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address TANIDA, Norifumi GOTO, Takeshi AOKI, Jun Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. 25-11, Kannondai 1-chome Tsukuba-shi Ibaraki 305-0856 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address TANIDA, Norifumi GOTO, Takeshi AOKI, Jun Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. Tsukuba Research Laboratories 25-11, Kannondai 1-chome Tsukuba-shi Ibaraki 305-0856 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Sean Taylor Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

67 0500
830
Translation

09/700817

1600
PATENT COOPERATION TREATY

1615

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)	Priority date (day/month/year) 19 May 1998 (19.05.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20		
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 December 1999 (08.12.99)	Date of completion of this report 26 July 2000 (26.07.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

TECH CENTER
MAR 23 2001
RECEIVED
26 JUL 2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____ 1-18 _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 99/02546

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claims 1-16

Document 1, Claim 1 and page 3, upper right column, and Document 2, abstract, claims, page 4, line 20 to page 5 line 8 and page 33, lines 6-15, disclose oral preparations for the colon and other regions of the large intestine, whereby preparations containing genes in the form of a DNA or RNA segment, liposomes and virus vectors, etc., are coated as enteric soluble capsules or tablets, but differ from the invention as described in Claims 1 to 18 in that they do not indicate specific form of coating and the inclusion of a binder and/or excipient, disintegrant and sugar as additives in the solid oral preparation.

However, using a bilayer coating structure with an inner layer of a cationic polymer and an outer layer of an anionic polymer in an oral preparation in order to prevent the release of the active ingredient in the small intestine and cause release in the large intestine is known from Document 3, claims, page 1, lines 4-7, page 3, line 10 to page 4, line 5 and examples, and therefore using a bilayer coating structure disclosed in Document 3 instead of the form of coating of the oral preparations described in Documents 1 and 2 would not require special inventive skill of a person skilled in the art.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Document 3 also indicates the inclusion of binders and/or excipients, disintegrants and sugars as additives in a solid oral preparation, which is general practice within this technical field.

Therefore, the invention as described in Claims 1-16 does not involve an inventive step in the light of Documents 1-3.

Claims 17 and 18

It is known that gene-related preparation can employ various carriers and genes in various forms, as disclosed in the claims of Documents 4-13, and therefore making gene-related preparations using these is not especially difficult for a person skilled in the art.

Therefore Claims 17 and 18 do not involve an inventive step in the light of Documents 1-13.

Document 1: JP, 6-510665, A (US Government)

Document 2: WO, 98/11779, A1 (Regents of the University of California)

Document 3: WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.)

Document 4: JP, 9-176038, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.)

Document 5: JP, 9-507387, A (Centre National de la Recherche Scientifique)

Document 6: JP, 8-507203, A (Innovir Laboratories, Inc.)

Document 7: JP, 8-505872, A (University Research Corporation)

Document 8: JP, 9-505084, A (Boehringer Mannheim GmbH)

Document 9: WO, 97/10334, A2 (Immusol, Inc.)

Document 10: JP, 10-4973, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.)

Document 11: WO, 98/12336, A1 (DNAVEC Research)

Document 12: EP, 383526, A1 (Human Medical University)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

FP-331/PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

SOLID PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION
OF GENE-RELATED DRUGS

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi,
Saga 841-0017 JAPAN

☐ This person is also inventor.

Telephone No.

03-5434-1706

Facsimile No.

03-5434-1708

Teleprinter No.

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TANIDA, Norifumi

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.,
25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi,
Ibaraki 305-0856 JAPAN

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

State (i.e. country) of nationality:

JP

State (i.e. country) of residence:

JP

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplemental Box



Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KUZUWA, Kiyoshi (10284), patent attorney
KAWAKAMI, Norio (9884), patent attorney
Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER,
Sogo Kojimachi Dai-ichi Bldg., 2, Kojimachi
3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

Telephone No.

03-3265-9649

Facsimile No.

03-3265-9641

Teleprinter No.



Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.</i>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>GOTO, Takeshi c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., 25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (i.e. country) of nationality: JP	State (i.e. country) of residence: JP
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>AOKI, Jun c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC., 25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856 JAPAN</p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (i.e. country) of nationality: JP	State (i.e. country) of residence: JP
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (i.e. country) of nationality:	State (i.e. country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p>	<p>This person is:</p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p>
State (i.e. country) of nationality:	State (i.e. country) of residence:
<p>This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
<p><input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.</p>	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS Lesotho | |
| <input type="checkbox"/> LT Lithuania | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except the designation(s) of _____

The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		Further priority claims are indicated in the Supplemental Box <input type="checkbox"/>	
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:			
Country (in which, or for which, the application was filed)	Filing Date (day/month/year)	Application No.	Office of filing (only for regional or international application)
item (1) Japan	19. 05. 98	Patent Appln. Hei. 10-153912	
item (2)			
item (3)			
Mark the following check-box if the certified copy of the earlier application is to be issued by the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office (a fee may be required): <input checked="" type="checkbox"/> The receiving Office is hereby requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s) : (1)			
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY			
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / JP			
Earlier search Fill in where a search (international, international-type or other) by the International Searching Authority has already been carried out or requested and the Authority is now requested to base the international search, to the extent possible, on the results of that earlier search. Identify such search or request either by reference to the relevant application (or the translation thereof) or by reference to the search request: Country (or regional Office): Date (day/month/year): Number:			
Box No. VIII CHECK LIST			
This international application contains the following number of sheets: 1. request : 4 sheets 2. description : 14 sheets 3. claims : 3 sheets 4. abstract : 1 sheets 5. drawings : sheets Total : 22 sheets		This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> separate signed power of attorney 5. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney 6. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganisms 3. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 7. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing (diskette) 4. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 8. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Request for transmittal of Priority Document	
Figure No. _____ of the drawings (if any) should accompany the abstract when it is published.			
Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT			
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).			
KUZUWA, Kiyoshi (seal) KAWAKAMI, Norio (seal)			

For receiving Office use only		2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 1(2):		
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	
Form PCT/RO/101 (last sheet) (January 1994; reprint January 1997)	See Notes to the request form

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of TANIDA, Norifumi et al.

International Serial No.: PCT/JP99/02546

International Filing date: May 17, 1999

For: Solid preparations for oral administration of gene-related drugs

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he translated the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 18, 2000
Date

K. Kuzawa
KUZUWA, Kiyoshi

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理官庁記入欄

国際出願番号

国際出願日

(受印)



出願人又は代理人の書類記号
(希望する場合、最大12字)

FP - 331/PCT

第 I 欄 発明の名称

遺 伝 子 関 連 医 薬 の 経 口 投 与 固 形 製 剤

第 II 欄 出 願 人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

久 光 製 薬 株 式 会 社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

〒 841 - 0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地

408, Tashirodaikanmachi, Tosu - shi, Saga 841 - 0017 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

03 - 5434 - 1706

ファクシミリ番号:

03 - 5434 - 1708

加入電話番号:

国籍 (国名): 日本国 JP

住所 (国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

谷 田 宣 文 TANIDA Norifumi

〒 305 - 0856 日本国茨城県つくば市観音台 1 丁目 25 番 11 号

久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25 - 11, Kannondai 1 - chome, Tsukuba - shi, Ibaraki 305 - 0856
JAPAN

この欄に記載した者は
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 JP

住所 (国名): 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が続業に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

10284 弁理士 葛 和 清 司 KUZUWA Kiyoshi

9884 弁理士 川 上 宣 男 KAWAKAMI Norio

電話番号:

03 - 3265 - 9649

ファクシミリ番号:

03 - 3265 - 9641

加入電話番号:

〒 102 - 0083 日本国東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地 相互麹町第一
ビル 葛和国際特許事務所

Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo Kojimachi Dai-ichi Bldg.,
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

☐ 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅲ欄の続き その他の出願人又は発明者

この続票を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

後藤 武 GOTO Takeshi

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号
久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856
JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する：

☐ 出願人のみである。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。
(ここに印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である：

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

青木 潤 AOKI Jun

〒305-0856 日本国茨城県つくば市観音台1丁目25番11号
久光製薬株式会社筑波研究所内

c/o HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

25-11, Kannondai 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0856
JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する：

☐ 出願人のみである。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。
(ここに印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である：

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する：

☐ 出願人のみである。☐ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。
(ここに印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)： 日本国 JP

住所(国名)： 日本国 JP

この欄に記載した者は、次の

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☐ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である：

氏名(名称)及びあて名：(姓・名の順に記載；法人は公式の完全な名称を記載；あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する：

☐ 出願人のみである。☐ 出願人及び発明者である。☐ 発明者のみである。
(ここに印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名)：

住所(国名)：

この欄に記載した者は、次の

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☐ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である：

☐ その他の出願人又は発明者が他の続票に記載されている。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第V欄 国の指定

規則 4.9 (a) の規定に基づき次の指定を行う (該当する□にレ印を付すこと; 少なくとも1つの□にレ印を付すこと)。

広域特許

- ☐ **AP** **ARIPO特許**: **GH** ガーナ Ghana, **KE** ケニア Kenya, **LS** レソト Lesotho, **MW** マラウイ Malawi, **SD** スーダン Sudan, **SZ** スワジランド Swaziland, **UG** ウガンダ Uganda, **ZW** ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☐ **EA** **ユーラシア特許**: **AM** アルメニア Armenia, **AZ** アゼルバイジャン Azerbaijan, **BY** ベラルーシ Belarus, **KG** キルギスタン Kyrgyzstan, **KZ** カザフスタン Kazakhstan, **MD** モルドヴァ Republic of Moldova, **RU** ロシア連邦 Russian Federation, **TJ** タジキスタン Tajikistan, **TM** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EP** **ヨーロッパ特許**: **AT** オーストリア Austria, **BE** ベルギー Belgium, **CH** and **LI** スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, **DE** ドイツ Germany, **DK** デンマーク Denmark, **ES** スペイン Spain, **FI** フィンランド Finland, **FR** フランス France, **GB** 英国 United Kingdom, **GR** ギリシャ Greece, **IE** アイルランド Ireland, **IT** イタリア Italy, **LU** ルクセンブルグ Luxembourg, **MC** モナコ Monaco, **NL** オランダ Netherlands, **PT** ポルトガル Portugal, **SE** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☐ **OA** **OAPI特許**: **BF** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **BJ** ベニン Benin, **CF** 中央アフリカ Central African Republic, **CG** コンゴ Congo, **CI** 象牙海岸 Côte d'Ivoire, **CM** カメルーン Cameroon, **GA** ガボン Gabon, **GN** ギニア Guinea, **ML** マリ Mali, **MR** モーリタニア Mauritania, **NE** ニジェール Niger, **SN** セネガル Senegal, **TD** チャード Chad, **TG** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的財産機構と特許協力条約の締約国である他の国 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する)

国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線上に記載する)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AL アルバニア Albania | <input type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar |
| <input type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia | <input type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> AT オーストリア Austria | |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia | <input type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia |
| <input type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi |
| <input type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴビナ Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico |
| | <input type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway |
| <input type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados | <input type="checkbox"/> NZ ニュー・ジールランド New Zealand |
| <input type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria | <input type="checkbox"/> PL ポーランド Poland |
| <input type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil | <input type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal |
| <input type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus | <input type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada | <input type="checkbox"/> RU ロシア連邦 Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン
Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> SD スーダン Sudan |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China | <input type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden |
| <input type="checkbox"/> CU キューバ Cuba | <input type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore |
| <input type="checkbox"/> CZ チェッコ Czech Republic | <input type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia |
| <input type="checkbox"/> DE ドイツ Germany | <input type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia |
| <input type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark | <input type="checkbox"/> SL シエラレオネ Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> EE エストニア Estonia | <input type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> ES スペイン Spain | <input type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> FI フィンランド Finland | <input type="checkbox"/> TR トルコ Turkey |
| <input type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom | <input type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> GE グルジア Georgia | <input type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine |
| <input type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana | <input type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda |
| <input type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary | <input checked="" type="checkbox"/> US 米国 United States of America |
| <input type="checkbox"/> IL イスラエル Israel | |
| <input type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland | <input type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> JP 日本 Japan | <input type="checkbox"/> VN ヴィエトナム Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KE ケニア Kenya | <input type="checkbox"/> YU ユーゴスラビア Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KG キルギスタン Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC セントルシア Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR リベリア Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS レソト Lesotho | |
| <input type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania | |
| <input type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg | |
| <input type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia | |
| <input type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova | |

以下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定 (国内特許のために) するためのものである

出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9 (b) の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる全ての国の指定を行う。

ただし、の国の指定を除く。
 出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 (指定の確認は、指定を特定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出されなければならない。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅵ欄 優先権主張

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている ☐

下記の先の出願に基づき優先権を主張する

国名 (その国において又はその国 について先の出願がされた)	先の出願の出願日 (日. 月. 年)	先の出願の出願番号	先の出願を受理した官庁名 (広域出願又は国際出 願の場合のみ記入)
(1) 日本国 JP	19.05.98	平成10年特許願 第153912号	
(2)			
(3)			

先の出願の認証書本が、本件国際出願の受理官庁（日本国特許庁）で発行される場合であって、優先権書類送付請求書を本件国際出願に添付するときは、次の□にレ印を付すこと。

☒ 上記()の番号の先の出願のうち、次の()の番号のものについては、出願書類の認証書本を (1) 作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

第Ⅶ欄 国際調査機関

国際調査機関 (ISA) の選択

ISA / JP

先の調査 上記国際調査機関による別の調査（国際・国際型又はその他）が既に実施又は請求されており、可能な限り当該調査の結果を今回の国際調査の基礎とすることを請求する場合に記入する。先の調査に関連する出願（若しくはその翻訳）又は関連する調査請求を表示することにより、当該先の調査又は請求を特定する。

国名（又は広域官庁）

出願日（日. 月. 年）

出願番号

第Ⅷ欄 照合欄

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

- | | |
|----------|------|
| 1. 願書 | 4 枚 |
| 2. 明細書 | 14 枚 |
| 3. 請求の範囲 | 3 枚 |
| 4. 要約書 | 1 枚 |
| 5. 図面 | 枚 |
| 合計 | 22 枚 |

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- | | |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 | 5. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙 |
| 2. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し | <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 |
| 3. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書 | <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 |
| 4. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第Ⅵ欄の
()の番号を記載する） | 6. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物に関する書面 |
| | 7. <input type="checkbox"/> スクレオチド及び／又はアミノ酸配列リスト
(フレキシブルディスク) |
| | 8. <input checked="" type="checkbox"/> その他（例えば、優先権書類送付請求書と具体的に
記載する） |
- 優先権書類送付請求書

要約書とともに公表する図として 第 _____ 図 を提示する（図面がある場合）

第Ⅸ欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

葛 和 清 司

川 上 宣 男

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日	2. 図面
3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	<input type="checkbox"/> 受理された
4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	<input type="checkbox"/> 不足図面がある
5. 出願人により特定された 国際調査機関 ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に 調査用写しを送付していない

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式 PCT/RO/101 (最終用紙) (1994年1月, 再版1997年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明 細 書

遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤

技術分野

本発明は、遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤に関する。

遺伝子関連医薬は、有用な薬剤として種々開発されてきているが、これを経口投与固形製剤として製造しようとする場合、遺伝子関連医薬の吸湿性と吸湿後の粘着性の高さのため混合粉体の流動性が悪くなり、打錠障害を引き起こしたり、またその配合量が増えた場合、崩壊性の良い錠剤の作製が困難となったり、さらに製剤過程における遺伝子関連医薬の安定性を保つことが非常に困難であるなどの問題があり、また仮に経口投与固形製剤が製造できたとしても、遺伝子関連医薬は消化管内では非常に不安定なため消化管内で容易に分解されてしまうなど、経口投与に適する固形製剤の開発が一般に困難とされている。

背景技術

一方、一般的な経口投与固形製剤の開発においては、小腸で分解を受けるために活性が損なわれ易い薬物を、蛋白分解酵素活性が著しく低い大腸に送達させて吸収させようとする試みが近年種々なされている。その例としては、本発明者らによる大腸などの下部消化管に対する特異性が高い、主として蛋白性、ポリペプチド性医薬用の経口製剤（国際出願公開WO 94/10983号）などが挙げられる。しかしながら、遺伝子関連医薬としては、上記のような理由からこれまで実用的かつ効果的な経口投与固形製剤は開発されていない。

発明の概要

従って、本発明の課題は、遺伝子関連医薬において前記の従来技術における問題を解消し、実用的かつ効果的な経口投与固形製剤を提供することにある。より具体的には、打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で

THIS PAGE BLANK (USPTO)

効率よく吸収される遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねる中で、遺伝子関連医薬に対してもペプチド性医薬品に対すると同様に、小腸と比較して大腸内での分解活性が著しく低いことを見だし、かかる知見に基づきさらに研究を続けた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤に関する。

また、本発明は、遺伝子関連医薬と結合剤、糖類、崩壊剤、賦形剤等を適宜含む添加剤との混合粉体を打錠して核を形成し、その外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆してなる経口投与固形製剤に関する。

さらに本発明は以下の態様を包含するものである。

遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

崩壊剤がクロスビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム

THIS PAGE BLANK (USPTO)

、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、前記経口投与固形製剤。

糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、前記経口投与固形製剤。

賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、前記経口投与固形製剤。

結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、前記経口投与固形製剤。

キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

かくして本発明の経口投与固形製剤により、前記の課題は一挙に解決された。

好適態様の詳細な説明

本発明において、利用可能な遺伝子関連医薬としては、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド (TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド等があげられる。キャリアとして用いられるものにはカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージ等があげられる。

具体的には、局所治療用として、大腸炎治療を目的とした場合、TNF- α (Tumor necrosis factor α)、ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)、COX-2 (Cyclooxygenase-2)、IL-1 (Interleukin-1)、IL-6 (Interleukin-6)、IL-8 (Interleukin-8) 等の抑制系の遺伝子医薬またはIL-2 (Interleukin-2)、IL-10 (Interleukin-10) 等の発現系の遺伝子医薬があげられる。大腸癌治療を目的とした場合、ICAM-1、COX-2、TGF- β (Transforming growth factor β) 等の抑制系の遺伝子医薬またはINF- γ (Interferon- γ)、TNF- α 、APC (Adenomatous Polyposis Coli)、p53、MCC (Mutated in Colorectal Carcinoma)、DCC (deleted in colorectal carcinomas) 等の発現系の遺伝子医薬があげられる。また、全身性疾患の治療を目的とした場合、TNF- α 、ICAM-1、COX-2、IL-1、IL-6、HIV (human immunodeficiency virus)、胆汁酸トランスポーター、小腸の各種トランスポーター等の抑制系の遺伝子医薬、INF- γ 、TNF- α 、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)、GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、グルコーストランスポーター、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン)、カルシトニン等の発現系の遺伝子医薬があげられる。

また本発明において、上記の添加剤は、混合粉体の流動性、錠剤の崩壊性、製造時の安定性等を考慮して適宜の材料と適宜の配合量が選択される。

以下に本製剤の態様をその製造法に従って記述するが、本発明がこれに限定されるものでないことはいうまでもない。

まず、遺伝子関連医薬と結合剤または遺伝子関連医薬と結合剤と賦形剤を瑪瑙

THIS PAGE BLANK (USPTO)

乳鉢、ジェットミル、ピンミル、ボールミル等の適当な微粉碎機を用いて混合粉碎する。

ここにおいて、利用可能な結合剤としては、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HP C，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロース等があげられ、好ましくは結晶セルロースが用いられる。

また賦形剤としては、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム（水酸化アルミニウムマグネシウム）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖等があげられ、好ましくは軽質無水ケイ酸が用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤の配合割合は5～40重量%、好ましくは10～25重量%であり、同じく賦形剤の配合割合は0.1～15重量%、好ましくは1～5重量%であり、さらに同じく遺伝子関連医薬の配合割合は0.1～50重量%、好ましくは5～30重量%である。

一方、遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合は混合粉体の流動性、製剤の崩壊性及び打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.2～1：5、好ましくは1：0.5～1：2である。同様の観点から、遺伝子関連医薬、結合剤及び賦形剤の配合割合は1：0.2：0.01～1：5：1、好ましくは1：0.5：0.02～1：2：0.05である。

次に、得られた混合粉碎品に糖類、崩壊剤を加えて混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えて適当な打錠機を用いて打錠する。

ここで利用可能な糖類としては、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セル

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体があげられ、好ましくは乳糖が用いられる。

また崩壊剤としては、クロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HPC、信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトール等があげられ、好ましくはクロスポビドンが用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤の配合割合は2～25重量%、好ましくは5～15重量%であり、同じく糖類の配合割合は20～60重量%、好ましくは30～50重量%である。遺伝子関連医薬の配合量に対する崩壊剤の配合割合は、消化管内で目的とする部位に到達するための適度の崩壊性を有し、かつ打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.05～1：10、好ましくは1：0.1～1：5の割合で混合する。崩壊剤としてのクロスポビドンの配合割合は、2.5～20重量%、好ましくは5～15重量%の範囲である。

次に、得られた素錠（核）はその表面に陽イオン性コポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性コポリマーをコーティングする。コーティングは、該核が30℃～50℃に保たれた状態でコーティング溶液を連続的に噴霧することにより塗布する。陽イオン性コポリマー及び陰イオン性コポリマーによる重量増加は素錠重量の5～15重量%、好ましくは6～8重量%とする。

内層として用いられる陽イオン性ポリマーは、pH6以下で溶解又は膨潤する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギットE）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(商品名：AEA、三共社製)である。このポリマー層(内層)は、膜厚10～300 μ mの厚みと該固形薬剤重量の1～40重量%で用い、pH6以下の条件が続くとき速やかに該固形薬剤から活性物質が放出されるように調節される。この内層には、なめらかなコーティング皮膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステル及びポリエチレングリコール等が含まれる。また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、リン酸カルシウム及び疎水性軽質無水ケイ酸等が含まれる。

外層として用いられる陰イオン性ポリマーは、pH5.5以上で容易に溶解する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーL[メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L100(オイドラギットL100)、レーム社製]またはメタアクリル酸コポリマーS[メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S(オイドラギットS)、レーム社製]、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が含まれる。該ポリマーは、該固形薬剤の1～40重量%で用いられる。

この製剤により、遺伝子関連医薬を、その活性を安定に保持して吸収することとができる下部消化管、とくに大腸に特異的に到達させることができ、また到達と同時に速やかに製剤は崩壊されるので、薬理活性物質である遺伝子関連医薬がその活性を損なうことなく該消化管に放出される。更に製造時においては、粉体の流動性が損なわれることなく、安定して錠剤の打錠が可能となり、また製造時における遺伝子関連医薬の安定性も十分に保証できる。

実施例

以下、実施例を示し、この発明をより具体的に説明する。本発明がこれらの例によって制限されるものではないことはいうまでもない。

実施例1

〈TNF α アンチセンスの作製〉

以下の表1に示した試薬を使用し、DNA Synthesyser Oligo Pilot II (ファルマシア社製)のヌクレオチド合成装置を用いて、5'-ATC ATg CT

THIS PAGE BLANK (USPTO)

T TCT gTg CTC AT-3' の配列のTNF α のアンチセンス（S化DNA）を合成した。

表 1

試薬	有効期限	メーカー	ロット番号	使用量 (ml)
アセトニトリル	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55383	9130
Detritylation	96.09.17	Pharmacia Biotech.	53968	7125
0.1M T-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111736061	70
0.1M A*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5071730051	27
0.1M C*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5081732061	44
0.1M G*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111734061	27
Capping A	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55371	233
Capping B	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55914	233
Oxidation	96.09.16	Pharmacia Biotech.	30465	4
Beaucage	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6049798021	460
Tetrazole	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6042875041	621

得られた粗オリゴヌクレオチドを次にファルマシア社製FPLCシステムを用いて以下の条件で分離・精製した。最後にHPLCを用いて純度を確認したところ、100%の純度のTNF α アンチセンス（S化DNA）が得られたことが確認された。

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

上記手順で製造したTNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の表2-1および表2-2の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンスと結晶セルロースまたはTNF α アンチセンスと結晶セルロースと軽質無水ケイ酸を粉碎装置を用いて混合粉碎を行い、次にラクトース、クロスポビドンを加えて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

0.0 mg の錠剤を製造した。

表 2 - 1

	①	②	③	④
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	20	20	20
ラクトース	43	43	48	50.5
クロスボビドン	10	10	5	2.5
軽質無水ケイ酸	0	1	1	1
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

表 2 - 2

	⑤	⑥	⑦	⑧
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	41	11	5
ラクトース	33	23	53	59
クロスボビドン	20	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該

THIS PAGE BLANK (USPTO)

コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギットS	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	18.8重量部
タルク	3.5重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7重量部

最外層は、該コアが40℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

比較例1

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトースをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26.5重量部
結晶セルロース	21重量部
ラクトース	51.5重量部
ステアリン酸マグネシウム	1重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギットE	7重量部
エタノール	70重量部
水	19.5重量部
タルク	3.5重量部

内部層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギットS	7.0重量部
エタノール	70.0重量部
水	18.8重量部

THIS PAGE BLANK (USPTO)

タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0. 7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

比較例2

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトース、クロスポビドンをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26. 5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	41. 5 重量部
クロスポビドン	10 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギットE	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19. 5 重量部
タルク	3. 5 重量部

内部層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギットS	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	18. 8 重量部
タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0. 7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧すること

THIS PAGE BLANK (USPTO)

により塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

試験例1

実施例1及び比較例1、比較例2で作製した錠剤の崩壊性、含量均一性及び製造過程における混合粉体の流動性、粉体の打錠性を評価した。粉体の流動性については素錠重量のばらつきで、打錠性については2.0トン以下の打錠圧で作製した素錠の硬度、打錠時の粉体の臼杵への付着または錠剤のキャッピング、ステイキング、ラミネーション及びコーティング後の錠剤の割れ欠けにより評価した。

含量均一性試験は、10錠の錠剤を用いて第13局日本薬局方の含量均一性試験法に基づいて試験を行った。崩壊試験は日局崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

崩壊試験試験方法：

肉厚ビーカーに緩衝液pH7.5を約1L加えて、水温を約39℃に設定した崩壊試験器の浴槽内に設置した。バスケットに取り付けた6本の補助筒内に錠剤を1錠ずつ挿入し、更に錠剤の上に補助盤を挿入し、バスケットを懸垂棹に取り付けた。肉厚ビーカー内の緩衝液pH7.5の水温が約37℃に保持されていることを確認後、試験を開始した。緩衝液pH7.5で4時間バスケットを上下運動させた後、緩衝液pH5.5でバスケットを上下運動させた。緩衝液pH5.5に交換した時点から錠剤が崩壊するまでの時間を測定し記録した。錠剤崩壊の判定は、コーティング膜内側の粉体が無くなり、補助盤の一部がバスケットと接触した時点とした。

1. 緩衝液の作製

緩衝液pH7.5：

塩化ナトリウム63.09g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物0.936g、リン酸水素二ナトリウム・十二水和物13.053gをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、pH7.5に調整後6Lとした。

緩衝液pH5.5：

塩化ナトリウム63.09g、3.5M酢酸水溶液3.6mL、2M酢酸ナトリウム水溶液60mLをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、p

THIS PAGE BLANK (USPTO)

H 5. 5に調整後 6 Lとした。

試験結果を表 3 に示す；

1. 崩壊剤（クロスボビドン）配合の効果：

クロスボビドンを配合しないで作製した比較例 1 の製剤とクロスボビドンを配合した実施例 1－①の製剤の崩壊性を比較したところ、比較例 1 の製剤の崩壊性は極端に悪く、逆に実施例 1－①の製剤は良好な崩壊性を示した。

2. 混合粉碎の効果：

混合粉碎を製造過程で行った実施例 1－①と同処方で混合粉碎を行わなかった比較例 2 の打錠前の混合粉体の流動性を比較したところ、混合粉碎を行わなかった比較例 2 では極めて流動性が低かったのに対して、実施例 1－①では良好な流動性を示した。

3. 崩壊剤（クロスボビドン）の配合割合の検討：

クロスボビドン を 5 ～ 1 0 重量%の配合量で処方した実施例 1－①②③④⑤の錠剤の崩壊性を比較したところ、1 0 重量%以下では許容範囲内にあったが崩壊性はやや悪く、1 0 重量%の配合量としたものが最適な崩壊時間を示した。また、2 0 重量%の配合量（実施例 1－⑤）では打錠性が悪く、崩壊時間も逆に速すぎる傾向にあった。

4. 結合剤（結晶セルロース）の配合割合の検討：

結晶セルロースを 5 ～ 4 1 重量%の配合量で処方した実施例 1－①⑥⑦⑧の処方の流動性、打錠性を比較したところ、5 重量%では流動性がやや悪く、打錠性についても問題があった。最も適した流動性、打錠性を示したのは 2 0 重量%（実施例 1－①）処方であった。結晶セルロースの配合量を更に増量し 4 0 重量%とした処方（錠剤⑥）では打錠性が悪化する傾向にあった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表 3

	錠剤 番号	流動性	打錠性	崩壊性	含量均一試験 結果
実施例1	①	○	○	○	○
	②	○	○	△	○
	③	○	○	△	○
	④	○	○	×	○
	⑤	○	×	×	—
	⑥	○	△	○	○
	⑦	△	△	—	—
	⑧	×	×	—	—
比較例1		×	×	×	×
比較例2		×	×	△	×

※○：良好、△：許容範囲内にあるがやや問題あり、×：問題あり、—：未評

価

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請 求 の 範 囲

1. 遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤。
2. 遺伝子関連医薬を含む核の外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造を有する、請求項1に記載の経口投与固形製剤。
3. 遺伝子関連医薬を含む核に、添加剤として結合剤と崩壊剤と糖類を含む、請求項1または2に記載の経口投与固形製剤。
4. 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1である、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
5. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
6. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
7. 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10の割合で混合し製造することを特徴とする、請求項1 ~ 3及び6のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
8. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
9. 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
10. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
11. 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチル

THIS PAGE BLANK (USPTO)

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、請求項1～3、6及び7のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

12. 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、請求項1～3及び5のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

13. 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、請求項1～3及び8のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

14. 遺伝子関連医薬が、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、請求項1～3及び9のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

15. 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、請求項1～3、10及び12のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

16. キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項14に記載の経口投与固形製剤。

17. 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリブ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド (TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC (酵母人工染色体)、クロモソーム、アプタマー、ファージからなる、請求項1～3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

要 約 書

打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で効率よく吸収される、遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤遺伝子関連医薬を提供する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUN 12 1999

KUZUWA & PARTNER

PCT/JP99/02546

6

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chinyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON

Date of mailing (day/month/year)
10 June 1999 (10.06.99)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference
FP-331/PCT

International application No.
PCT/JP99/02546

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (for all designated States except US)
TANIDA, Norifumi et al (for US)

International filing date : 17 May 1999 (17.05.99)
Priority date(s) claimed : 19 May 1998 (19.05.98)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 31 May 1999 (31.05.99)
List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : AU, CA, CN, KR, US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Susumu Kubo

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUL 28 1999

KUZUWA & PARTNER

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chinyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 08 July 1999 (08.07.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	
International application No. PCT/JP99/02546	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
19 May 1998 (19.05.98)	10/153912	JP	02 July 1999 (02.07.99)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Juan Cruz

Telephone No. (41-22) 338.83.38

002721892

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

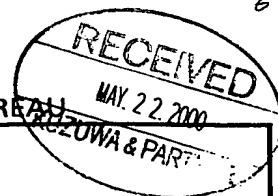
PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 05 May 2000 (05.05.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

TANIDA, Norifumi
GOTO, Takeshi
AOKI, Jun
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
25-11, Kannondai 1-chome
Tsukuba-shi
Ibaraki 305-0856
Japan

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TANIDA, Norifumi
GOTO, Takeshi
AOKI, Jun
Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
Tsukuba Research Laboratories
25-11, Kannondai 1-chome
Tsukuba-shi
Ibaraki 305-0856
Japan

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

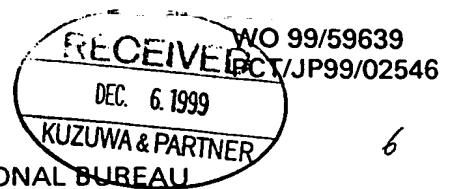
Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY



6

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 25 November 1999 (25.11.99)		
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)	Priority date (day/month/year) 19 May 1998 (19.05.98)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,CN,EP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 25 November 1999 (25.11.99) under No. WO 99/59639

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

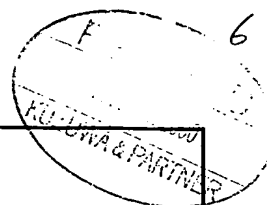
INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KUZUWA, Kiyoshi
Kuzuwa & Partner
Patent Attorneys
Sogo Kojimachi Dai-ichi Building
2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 102-0083
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 20 January 2000 (20.01.00)		IMPORTANT INFORMATION
Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT		
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17 May 1999 (17.05.99)	Priority date (day/month/year) 19 May 1998 (19.05.98)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : AU, CA, CN, KR, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: R. Forax Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/59639</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月25日 (25.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02546</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月17日 (17.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/153912 1998年5月19日 (19.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 谷田宣文 (TANIDA, Norifumi) [JP/JP] 後藤 武 (GOTO, Takeshi) [JP/JP] 青木 潤 (AOKI, Jun) [JP/JP] 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 葛和清司, 外 (KUZUWA, Kiyoshi et al.) 〒102-0083 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SOLID PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION OF DRUGS RELATING TO GENES</p> <p>(54) 発明の名称 遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤</p> <p>(57) Abstract Solid preparations for oral administration of drugs relating to genes consisting of a core containing a drug relating to genes with a coating not disintegrated in the small intestine, which can be easily tabletted, remain stable during the preparation process and can be efficiently absorbed in the digestive tract.</p>		

(57)要約

打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で効率よく吸収される、遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤遺伝子関連医薬を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CN カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CR 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴェトナム
CU コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CY キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CZ キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZW ジンバブエ
DE チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DK デンマーク	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤

技術分野

本発明は、遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤に関する。

遺伝子関連医薬は、有用な薬剤として種々開発されてきているが、これを経口投与固形製剤として製造しようとする場合、遺伝子関連医薬の吸湿性と吸湿後の粘着性の高さのため混合粉体の流動性が悪くなり、打錠障害を引き起こしたり、またその配合量が増えた場合、崩壊性の良い錠剤の作製が困難となったり、さらに製剤過程における遺伝子関連医薬の安定性を保つことが非常に困難であるなどの問題があり、また仮に経口投与固形製剤が製造できたとしても、遺伝子関連医薬は消化管内では非常に不安定なため消化管内で容易に分解されてしまうなど、経口投与に適する固形製剤の開発が一般に困難とされている。

背景技術

一方、一般的な経口投与固形製剤の開発においては、小腸で分解を受けるために活性が損なわれ易い薬物を、蛋白分解酵素活性が著しく低い大腸に送達させて吸収させようとする試みが近年種々なされている。その例としては、本発明者らによる大腸などの下部消化管に対する特異性が高い、主として蛋白性、ポリペプチド性医薬用の経口製剤（国際出願公開WO 94/10983号）などが挙げられる。しかしながら、遺伝子関連医薬としては、上記のような理由からこれまで実用的かつ効果的な経口投与固形製剤は開発されていない。

発明の概要

従って、本発明の課題は、遺伝子関連医薬において前記の従来技術における問題点を解消し、実用的かつ効果的な経口投与固形製剤を提供することにある。より具体的には、打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で

効率よく吸収される遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねる中で、遺伝子関連医薬に対してもペプチド性医薬品に対すると同様に、小腸と比較して大腸内での分解活性が著しく低いことを見だし、かかる知見に基づきさらに研究を続けた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤に関する。

また、本発明は、遺伝子関連医薬と結合剤、糖類、崩壊剤、賦形剤等を適宜含む添加剤との混合粉体を打錠して核を形成し、その外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆してなる経口投与固形製剤に関する。

さらに本発明は以下の態様を包含するものである。

遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム

、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、前記経口投与固形製剤。

糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、前記経口投与固形製剤。

賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、前記経口投与固形製剤。

結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、前記経口投与固形製剤。

キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

かくして本発明の経口投与固形製剤により、前記の課題は一挙に解決された。

好適態様の詳細な説明

本発明において、利用可能な遺伝子関連医薬としては、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド等があげられる。キャリアとして用いられるものにはカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージ等があげられる。

具体的には、局所治療用として、大腸炎治療を目的とした場合、TNF- α (Tumor necrosis factor α)、ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)、COX-2 (Cyclooxygenase-2)、IL-1 (Interleukin-1)、IL-6 (Interleukin-6)、IL-8 (Interleukin-8)等の抑制系の遺伝子医薬またはIL-2 (Interleukin-2)、IL-10 (Interleukin-10)等の発現系の遺伝子医薬があげられる。大腸癌治療を目的とした場合、ICAM-1、COX-2、TGF- β (Transforming growth factor β)等の抑制系の遺伝子医薬またはINF- γ (Interferon- γ)、TNF- α 、APC (Adenomatous Polyposis Coli)、p53、MCC (Mutated in Colorectal Carcinoma)、DCC (deleted in colorectal carcinomas)等の発現系の遺伝子医薬があげられる。また、全身性疾患の治療を目的とした場合、TNF- α 、ICAM-1、COX-2、IL-1、IL-6、HIV (human immunodeficiency virus)、胆汁酸トランスポーター、小腸の各種トランスポーター等の抑制系の遺伝子医薬、INF- γ 、TNF- α 、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)、GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、グルコーストランスポーター、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン)、カルシトニン等の発現系の遺伝子医薬があげられる。

また本発明において、上記の添加剤は、混合粉体の流動性、錠剤の崩壊性、製造時の安定性等を考慮して適宜の材料と適宜の配合量が選択される。

以下に本製剤の態様をその製造法に従って記述するが、本発明がこれに限定されるものでないことはいふまでもない。

まず、遺伝子関連医薬と結合剤または遺伝子関連医薬と結合剤と賦形剤を瑪瑙

乳鉢、ジェットミル、ピンミル、ボールミル等の適当な微粉碎機を用いて混合粉砕する。

ここにおいて、利用可能な結合剤としては、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HPC，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロース等があげられ、好ましくは結晶セルロースが用いられる。

また賦形剤としては、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム（水酸化アルミニウムマグネシウム）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖等があげられ、好ましくは軽質無水ケイ酸が用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤の配合割合は5～40重量%、好ましくは10～25重量%であり、同じく賦形剤の配合割合は0.1～15重量%、好ましくは1～5重量%であり、さらに同じく遺伝子関連医薬の配合割合は0.1～50重量%、好ましくは5～30重量%である。

一方、遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合は混合粉体の流動性、製剤の崩壊性及び打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.2～1：5、好ましくは1：0.5～1：2である。同様の観点から、遺伝子関連医薬、結合剤及び賦形剤の配合割合は1：0.2：0.01～1：5：1、好ましくは1：0.5：0.02～1：2：0.05である。

次に、得られた混合粉砕品に糖類、崩壊剤を加えて混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えて適当な打錠機を用いて打錠する。

ここで利用可能な糖類としては、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セル

ロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体があげられ、好ましくは乳糖が用いられる。

また崩壊剤としては、クロスボビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HP C，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトール等があげられ、好ましくはクロスボビドンが用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤の配合割合は2～25重量%、好ましくは5～15重量%であり、同じく糖類の配合割合は20～60重量%、好ましくは30～50重量%である。遺伝子関連医薬の配合量に対する崩壊剤の配合割合は、消化管内で目的とする部位に到達するための適度の崩壊性を有し、かつ打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.05～1：10、好ましくは1：0.1～1：5の割合で混合する。崩壊剤としてのクロスボビドンの配合割合は、2.5～20重量%、好ましくは5～15重量%の範囲である。

次に、得られた素錠（核）はその表面に陽イオン性コポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性コポリマーをコーティングする。コーティングは、該核が30℃～50℃に保たれた状態でコーティング溶液を連続的に噴霧することにより塗布する。陽イオン性コポリマー及び陰イオン性コポリマーによる重量増加は素錠重量の5～15重量%、好ましくは6～8重量%とする。

内層として用いられる陽イオン性ポリマーは、pH 6以下で溶解又は膨潤する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギットE）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

(商品名：AEA、三共社製)である。このポリマー層(内層)は、膜厚10～300 μ mの厚みと該固形薬剤重量の1～40重量%で用い、pH6以下の条件が続くとき速やかに該固形薬剤から活性物質が放出されるように調節される。この内層には、なめらかなコーティング皮膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステル及びポリエチレングリコール等が含まれる。また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、リン酸カルシウム及び疎水性軽質無水ケイ酸等が含まれる。

外層として用いられる陰イオン性ポリマーは、pH5.5以上で容易に溶解する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーL[メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L100(オイドラギットL100)、レーム社製]またはメタアクリル酸コポリマーS[メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S(オイドラギットS)、レーム社製]、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が含まれる。該ポリマーは、該固形薬剤の1～40重量%で用いられる。

この製剤により、遺伝子関連医薬を、その活性を安定に保持して吸収することとができる下部消化管、とくに大腸に特異的に到達させることができ、また到達と同時に速やかに製剤は崩壊されるので、薬理活性物質である遺伝子関連医薬がその活性を損なうことなく該消化管に放出される。更に製造時においては、粉体の流動性が損なわれることなく、安定して錠剤の打錠が可能となり、また製造時における遺伝子関連医薬の安定性も十分に保証できる。

実施例

以下、実施例を示し、この発明をより具体的に説明する。本発明がこれらの例によって制限されるものではないことはいうまでもない。

実施例1

〈TNF α アンチセンスの作製〉

以下の表1に示した試薬を使用し、DNA Synthesyser Oligo Pilot II(ファルマシア社製)のヌクレオチド合成装置を用いて、5'-ATC ATg CT

T TCT g T g CTC AT-3' の配列のTNF α のアンチセンス (S 化DNA) を合成した。

表 1

試薬	有効期限	メーカー	ロット番号	使用量 (ml)
アセトニトリル	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55383	9130
Detritylation	96.09.17	Pharmacia Biotech.	53968	7125
0.1M T-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111736061	70
0.1M A*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5071730051	27
0.1M C*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5081732061	44
0.1M G*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111734061	27
Capping A	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55371	233
Capping B	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55914	233
Oxidation	96.09.16	Pharmacia Biotech.	30465	4
Beaucage	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6049798021	460
Tetrazole	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6042875041	621

得られた粗オリゴヌクレオチドを次にファルマシア社製FPLCシステムを用いて以下の条件で分離・精製した。最後にHPLCを用いて純度を確認したところ、100%の純度のTNF α アンチセンス (S化DNA) が得られたことが確認された。

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

上記手順で製造したTNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の表2-1および表2-2の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンスと結晶セルロースまたはTNF α アンチセンスと結晶セルロースと軽質無水ケイ酸を粉碎装置を用いて混合粉碎を行い、次にラクトース、クロスボビドンを加えて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量2

0.0 mg の錠剤を製造した。

表 2 - 1

	①	②	③	④
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	20	20	20
ラクトース	43	43	48	50.5
クロスボビドン	10	10	5	2.5
偲質無水ケイ酸	0	1	1	1
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

表 2 - 2

	⑤	⑥	⑦	⑧
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	41	11	5
ラクトース	33	23	53	59
クロスボビドン	20	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 1.4 mg であった。噴霧後、該

コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。

比較例 1

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトースをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径 7 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26.5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	51.5 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部

タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。

比較例 2

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトース、クロスポビドンをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径 7 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26.5 重量部
結晶セルロース	2.1 重量部
ラクトース	41.5 重量部
クロスポビドン	1.0 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧すること

により塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

試験例1

実施例1及び比較例1、比較例2で作製した錠剤の崩壊性、含量均一性及び製造過程における混合粉体の流動性、粉体の打錠性を評価した。粉体の流動性については素錠重量のばらつきで、打錠性については2.0トン以下の打錠圧で作製した素錠の硬度、打錠時の粉体の臼杵への付着または錠剤のキャッピング、ステイキング、ラミネーション及びコーティング後の錠剤の割れ欠けにより評価した。

含量均一性試験は、10錠の錠剤を用いて第13局日本薬局方の含量均一性試験法に基づいて試験を行った。崩壊試験は日局崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

崩壊試験試験方法：

肉厚ビーカーに緩衝液pH7.5を約1L加えて、水温を約39℃に設定した崩壊試験器の浴槽内に設置した。バスケットに取り付けた6本の補助筒内に錠剤を1錠ずつ挿入し、更に錠剤の上に補助盤を挿入し、バスケットを懸垂棹に取り付けた。肉厚ビーカー内の緩衝液pH7.5の水温が約37℃に保持されていることを確認後、試験を開始した。緩衝液pH7.5で4時間バスケットを上下運動させた後、緩衝液pH5.5でバスケットを上下運動させた。緩衝液pH5.5に交換した時点から錠剤が崩壊するまでの時間を測定し記録した。錠剤崩壊の判定は、コーティング膜内側の粉体がなくなり、補助盤の一部がバスケットと接触した時点とした。

1. 緩衝液の作製

緩衝液pH7.5：

塩化ナトリウム63.09g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物0.936g、リン酸水素二ナトリウム・十二水和物13.053gをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、pH7.5に調整後6Lとした。

緩衝液pH5.5：

塩化ナトリウム63.09g、3.5M酢酸水溶液3.6mL、2M酢酸ナトリウム水溶液60mLをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、p

H 5. 5に調整後 6 Lとした。

試験結果を表 3 に示す；

1. 崩壊剤（クロスポビドン）配合の効果：

クロスポビドンを配合しないで作製した比較例 1 の製剤とクロスポビドンを配合した実施例 1－①の製剤の崩壊性を比較したところ、比較例 1 の製剤の崩壊性は極端に悪く、逆に実施例 1－①の製剤は良好な崩壊性を示した。

2. 混合粉砕の効果：

混合粉砕を製造過程で行った実施例 1－①と同処方で混合粉砕を行わなかった比較例 2 の打錠前の混合粉体の流動性を比較したところ、混合粉砕を行わなかった比較例 2 では極めて流動性が低かったのに対して、実施例 1－①では良好な流動性を示した。

3. 崩壊剤（クロスポビドン）の配合割合の検討：

クロスポビドン を 5 ～ 10 重量%の配合量で処方した実施例 1－①②③④⑤の錠剤の崩壊性を比較したところ、10 重量%以下では許容範囲内にあったが崩壊性はやや悪く、10 重量%の配合量としたものが最適な崩壊時間を示した。また、20 重量%の配合量（実施例 1－⑤）では打錠性が悪く、崩壊時間も逆に速すぎる傾向にあった。

4. 結合剤（結晶セルロース）の配合割合の検討：

結晶セルロースを 5 ～ 41 重量%の配合量で処方した実施例 1－①⑥⑦⑧の処方の流動性、打錠性を比較したところ、5 重量%では流動性がやや悪く、打錠性についても問題があった。最も適した流動性、打錠性を示したのは 20 重量%（実施例 1－①）処方であった。結晶セルロースの配合量を更に増量し 40 重量%とした処方（錠剤⑥）では打錠性が悪化する傾向にあった。

表 3

	錠剤 番号	流動性	打錠性	崩壊性	含量均一試験 結果
実施例1	①	○	○	○	○
	②	○	○	△	○
	③	○	○	△	○
	④	○	○	×	○
	⑤	○	×	×	—
	⑥	○	△	○	○
	⑦	△	△	—	—
	⑧	×	×	—	—
比較例1		×	×	×	×
比較例2		×	×	△	×

※○：良好、△：許容範囲内にあるがやや問題あり、×：問題あり、—：未評価

請 求 の 範 囲

1. 遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤。
2. 遺伝子関連医薬を含む核の外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造を有する、請求項1に記載の経口投与固形製剤。
3. 遺伝子関連医薬を含む核に、添加剤として結合剤と崩壊剤と糖類を含む、請求項1または2に記載の経口投与固形製剤。
4. 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
5. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
6. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
7. 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、請求項1 ~ 3 及び6 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
8. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
9. 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
10. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
11. 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチル

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、請求項 1～3、6 及び 7 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 2. 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び 2 糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、請求項 1～3 及び 5 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 3. 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、請求項 1～3 及び 8 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 4. 遺伝子関連医薬が、DNA、RNA 及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、請求項 1～3 及び 9 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 5. 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、請求項 1～3、10 及び 12 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 6. キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項 14 に記載の経口投与固形製剤。

1 7. 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプ

ルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド (TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC (酵母人工染色体)、クロモソーム、アプタマー、ファージからなる、請求項1～3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/02546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-510665, A (The United States of America), 1 December, 1994 (01. 12. 94), Claim 1 ; page 3, upper right column & US, 7747371, A & EP, 648271, A1 & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Abstract ; Claims ; page 4, line 20 to page 5, line 8 ; page 33, lines 6 to 15 & AU, 9744221, A	1 2-17
Y	WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 May, 1994 (26. 05. 94), Claims ; page 1, lines 4 to 7 ; page 3, line 10 to page 4, line 5 ; Examples & AU, 9453768, A & EP, 667148, A1 & US, 5654004, A	2-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 July, 1999 (29. 07. 99)

Date of mailing of the international search report
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-176038, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 8 July, 1997 (08. 07. 97), Claims ; Par. Nos. [0001] to [0003] & WO, 97/10840, A1 & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (Centre National de La Recherche Scientifique), 29 July, 1997 (29. 07. 97), Claims & FR, 2714383, A & EP, 737248, A1 & AU, 9513884, A & ZA, 9410367, A & NO, 9602707, A & FI, 9602693, A & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (Innovir Laboratories, Inc.), 6 August, 1996 (06. 08. 96), Claims & AU, 9466539, A & EP, 707638, A1 & US, 5714679, A & US, 5834186, A & WO, 94/13791, A	17
Y	JP, 8-505872, A (University Research Corp.), 25 June, 1996 (25. 06. 96), Claims & AU, 9459619, A & AU, 9883186, A & EP, 681482, A1 & US, 5854038, A & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 20 May, 1997 (20. 05. 97), Claims & WO, 95/25800, A1 & EP, 674006, A1 & EP, 751999, A1 & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20 March, 1997 (20. 03. 97), Claims & EP, 850301, A2 & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 January, 1998 (13. 01. 98), Claims (Family: none)	17
Y	WO, 98/12336, A1 (DNAVEC Research Inc.), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Refer to full text & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29 April, 1998 (29. 04. 98), Claims & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25 March, 1997 (25. 03. 97), Claims (Family: none)	17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/02546

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76,
A61K31/70, A61K9/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76,
A61K31/70, A61K9/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J-P, 6-510665, A (アメリカ合衆国), 1. 12月. 1994 (01. 12. 94), 請求項1, 第3頁右上欄, & US, 7747371, A, & EP, 648271, A1, & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1,	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 要約, 特許請求の範囲, 第4頁第20行-第5頁第8行, 第33頁第6行-第15行, & AU, 9744221, A	1 2-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 07. 99

国際調査報告の発送日

10.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社), 26. 5月. 1994 (26. 05. 94), 特許請求の範囲, 第1頁第4行-第7行, 第3頁第10行-第4頁第5行, 実施例, & AU, 9453768, A, & EP, 667148, A1, & US, 5654004, A	2-17
Y	JP, 9-176038, A (久光製薬株式会社), 8. 7月. 1997 (08. 07. 97), 特許請求の範囲, 【0001】-【0003】, & WO, 97/10840, A1, & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (サントル・ナショナル・ド・ラ・ル シエルシユ・シヤンティフィク), 29. 7月. 1997 (29. 07. 97), 特許請求の範囲, & FR, 2714383, A, & EP, 737248, A1, & AU, 9513884, A, & ZA, 9410367, A, & NO, 9602707, A, & FI, 9602693, A, & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (イノーバー ラボラトリーズ, イン コーポレイテッド), 6. 8月. 1996 (06. 08. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9466539, A, & EP, 707638, A1, & US, 5741679, A, & US, 5834186, A, & WO, 94/13791, A1	17
Y	JP, 8-505872, A (ユニバーシティ・リサーチ・コーポ レイション), 25. 6月. 1996 (25. 06. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9459619, A, & AU, 9883186, A, & EP, 681482, A1, & US, 5854038, A, & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼル シャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 20. 5月. 1997 (20. 05. 97), 特許請求の範囲, & WO, 95/25800, A1, & EP, 674006, A1, & EP, 751999, A1, & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20. 3月. 1997 (20. 03. 97), 特許請求の範囲, & EP, 850301, A2, & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (住友製薬株式会社), 13. 1月. 1998 (13. 01. 98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 全文参照, & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29. 4月. 1998 (29. 04. 98), 特許請求の範囲, & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

明 細 書

遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤

技術分野

本発明は、遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤に関する。

遺伝子関連医薬は、有用な薬剤として種々開発されてきているが、これを経口投与固形製剤として製造しようとする場合、遺伝子関連医薬の吸湿性と吸湿後の粘着性の高さのため混合粉体の流動性が悪くなり、打錠障害を引き起こしたり、またその配合量が増えた場合、崩壊性の良い錠剤の作製が困難となったり、さらに製剤過程における遺伝子関連医薬の安定性を保つことが非常に困難であるなどの問題があり、また仮に経口投与固形製剤が製造できたとしても、遺伝子関連医薬は消化管内では非常に不安定なため消化管内で容易に分解されてしまうなど、経口投与に適する固形製剤の開発が一般に困難とされている。

背景技術

一方、一般的な経口投与固形製剤の開発においては、小腸で分解を受けるために活性が損なわれ易い薬物を、蛋白分解酵素活性が著しく低い大腸に送達させて吸収させようとする試みが近年種々なされている。その例としては、本発明者らによる大腸などの下部消化管に対する特異性が高い、主として蛋白性、ポリペプチド性医薬用の経口製剤（国際出願公開WO 94/10983号）などが挙げられる。しかしながら、遺伝子関連医薬としては、上記のような理由からこれまで実用的かつ効果的な経口投与固形製剤は開発されていない。

発明の概要

従って、本発明の課題は、遺伝子関連医薬において前記の従来技術における問題点を解消し、実用的かつ効果的な経口投与固形製剤を提供することにある。より具体的には、打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で

効率よく吸収される遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねる中で、遺伝子関連医薬に対してもペプチド性医薬品に対すると同様に、小腸と比較して大腸内での分解活性が著しく低いことを見だし、かかる知見に基づきさらに研究を続けた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤に関する。

また、本発明は、遺伝子関連医薬と結合剤、糖類、崩壊剤、賦形剤等を適宜含む添加剤との混合粉体を打錠して核を形成し、その外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆してなる経口投与固形製剤に関する。

さらに本発明は以下の態様を包含するものである。

遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム

、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、前記経口投与固形製剤。

糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、前記経口投与固形製剤。

賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、前記経口投与固形製剤。

結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、前記経口投与固形製剤。

キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

かくして本発明の経口投与固形製剤により、前記の課題は一挙に解決された。

好適態様の詳細な説明

本発明において、利用可能な遺伝子関連医薬としては、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド等があげられる。キャリアとして用いられるものにはカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージ等があげられる。

具体的には、局所治療用として、大腸炎治療を目的とした場合、TNF- α (Tumor necrosis factor α)、ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)、COX-2 (Cyclooxygenase-2)、IL-1 (Interleukin-1)、IL-6 (Interleukin-6)、IL-8 (Interleukin-8)等の抑制系の遺伝子医薬またはIL-2 (Interleukin-2)、IL-10 (Interleukin-10)等の発現系の遺伝子医薬があげられる。大腸癌治療を目的とした場合、ICAM-1、COX-2、TGF- β (Transforming growth factor β)等の抑制系の遺伝子医薬またはINF- γ (Interferon- γ)、TNF- α 、APC (Adenomatous Polyposis Coli)、p53、MCC (Mutated in Colorectal Carcinoma)、DCC (deleted in colorectal carcinomas)等の発現系の遺伝子医薬があげられる。また、全身性疾患の治療を目的とした場合、TNF- α 、ICAM-1、COX-2、IL-1、IL-6、HIV (human immunodeficiency virus)、胆汁酸トランスポーター、小腸の各種トランスポーター等の抑制系の遺伝子医薬、INF- γ 、TNF- α 、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)、GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、グルコーストランスポーター、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン)、カルシトニン等の発現系の遺伝子医薬があげられる。

また本発明において、上記の添加剤は、混合粉体の流動性、錠剤の崩壊性、製造時の安定性等を考慮して適宜の材料と適宜の配合量が選択される。

以下に本製剤の態様をその製造法に従って記述するが、本発明がこれに限定されるものでないことはいうまでもない。

まず、遺伝子関連医薬と結合剤または遺伝子関連医薬と結合剤と賦形剤を瑪瑙

乳鉢、ジェットミル、ピンミル、ボールミル等の適当な微粉碎機を用いて混合粉碎する。

ここにおいて、利用可能な結合剤としては、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HPC，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロース等があげられ、好ましくは結晶セルロースが用いられる。

また賦形剤としては、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム（水酸化アルミニウムマグネシウム）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖等があげられ、好ましくは軽質無水ケイ酸が用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤の配合割合は5～40重量%、好ましくは10～25重量%であり、同じく賦形剤の配合割合は0.1～15重量%、好ましくは1～5重量%であり、さらに同じく遺伝子関連医薬の配合割合は0.1～50重量%、好ましくは5～30重量%である。

一方、遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合は混合粉体の流動性、製剤の崩壊性及び打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.2～1：5、好ましくは1：0.5～1：2である。同様の観点から、遺伝子関連医薬、結合剤及び賦形剤の配合割合は1：0.2：0.01～1：5：1、好ましくは1：0.5：0.02～1：2：0.05である。

次に、得られた混合粉碎品に糖類、崩壊剤を加えて混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えて適当な打錠機を用いて打錠する。

ここで利用可能な糖類としては、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セル

ロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体があげられ、好ましくは乳糖が用いられる。

また崩壊剤としては、クロスポビドン、アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HPC、信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトール等があげられ、好ましくはクロスポビドンが用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤の配合割合は2～25重量%、好ましくは5～15重量%であり、同じく糖類の配合割合は20～60重量%、好ましくは30～50重量%である。遺伝子関連医薬の配合量に対する崩壊剤の配合割合は、消化管内で目的とする部位に到達するための適度の崩壊性を有し、かつ打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.05～1：10、好ましくは1：0.1～1：5の割合で混合する。崩壊剤としてのクロスポビドンの配合割合は、2.5～20重量%、好ましくは5～15重量%の範囲である。

次に、得られた素錠（核）はその表面に陽イオン性コポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性コポリマーをコーティングする。コーティングは、該核が30℃～50℃に保たれた状態でコーティング溶液を連続的に噴霧することにより塗布する。陽イオン性コポリマー及び陰イオン性コポリマーによる重量増加は素錠重量の5～15重量%、好ましくは6～8重量%とする。

内層として用いられる陽イオン性ポリマーは、pH6以下で溶解又は膨潤する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギットE）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

(商品名：AEA、三共社製)である。このポリマー層(内層)は、膜厚10～300 μ mの厚みと該固形薬剤重量の1～40重量%で用い、pH6以下の条件が続くとき速やかに該固形薬剤から活性物質が放出されるように調節される。この内層には、なめらかなコーティング皮膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステル及びポリエチレングリコール等が含まれる。また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、リン酸カルシウム及び疎水性軽質無水ケイ酸等が含まれる。

外層として用いられる陰イオン性ポリマーは、pH5.5以上で容易に溶解する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーL〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L100(オイドラギットL100)、レーム社製〕またはメタアクリル酸コポリマーS〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S(オイドラギットS)、レーム社製〕、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が含まれる。該ポリマーは、該固形薬剤の1～40重量%で用いられる。

この製剤により、遺伝子関連医薬を、その活性を安定に保持して吸収することとができる下部消化管、とくに大腸に特異的に到達させることができ、また到達と同時に速やかに製剤は崩壊されるので、薬理活性物質である遺伝子関連医薬がその活性を損なうことなく該消化管に放出される。更に製造時においては、粉体の流動性が損なわれることなく、安定して錠剤の打錠が可能となり、また製造時における遺伝子関連医薬の安定性も十分に保証できる。

実施例

以下、実施例を示し、この発明をより具体的に説明する。本発明がこれらの例によって制限されるものではないことはいうまでもない。

実施例1

〈TNF α アンチセンスの作製〉

以下の表1に示した試薬を使用し、DNA Synthesyser Oligo Pilot II (ファルマシア社製)のヌクレオチド合成装置を用いて、5'-ATC ATg CT

T TCT gTg CTC AT-3' の配列のTNF α のアンチセンス（S化DNA）を合成した。

表 1

試薬	有効期限	メーカー	ロット番号	使用量 (ml)
アセトニトリル	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55383	9130
Detritylation	96.09.17	Pharmacia Biotech.	53968	7125
0.1M T-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111736061	70
0.1M A*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5071730051	27
0.1M C*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5081732061	44
0.1M G*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111734061	27
Capping A	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55371	233
Capping B	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55914	233
Oxidation	96.09.16	Pharmacia Biotech.	30465	4
Beaucage	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6049798021	460
Tetrazole	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6042875041	621

得られた粗オリゴヌクレオチドを次にファルマシア社製FPLCシステムを用いて以下の条件で分離・精製した。最後にHPLCを用いて純度を確認したところ、100%の純度のTNF α アンチセンス（S化DNA）が得られたことが確認された。

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

上記手順で製造したTNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の表2-1および表2-2の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンスと結晶セルロースまたはTNF α アンチセンスと結晶セルロースと軽質無水ケイ酸を粉碎装置を用いて混合粉碎を行い、次にラクトース、クロスポビドンを加えて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量2

WO 99/59639

00mgの錠剤を製造した。

表2-1

	①	②	③	④
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	20	20	20
ラクトース	43	43	48	50.5
クロスボビドン	10	10	5	2.5
軽質無水ケイ酸	0	1	1	1
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

表2-2

	⑤	⑥	⑦	⑧
TNF α アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	41	11	5
ラクトース	33	23	53	59
クロスボビドン	20	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギットE

7重量部

エタノール

70重量部

水

19.5重量部

タルク

3.5重量部

内部層は、該コアが40℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。噴霧後、該

コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	18. 8 重量部
タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0. 7 重量部

最外層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。

比較例 1

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトースをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径 7 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26. 5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	51. 5 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19. 5 重量部
タルク	3. 5 重量部

内部層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	18. 8 重量部

タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0. 7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

比較例2

〈TNF α アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF α アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF α アンチセンス、結晶セルロース、ラクトース、クロスボビドンをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。

TNF α アンチセンス	26. 5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	41. 5 重量部
クロスボビドン	10 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギットE	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19. 5 重量部
タルク	3. 5 重量部

内部層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギットS	7. 0 重量部
エタノール	70. 0 重量部
水	18. 8 重量部
タルク	3. 5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0. 7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧すること

により塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

試験例1

実施例1及び比較例1、比較例2で作製した錠剤の崩壊性、含量均一性及び製造過程における混合粉体の流動性、粉体の打錠性を評価した。粉体の流動性については素錠重量のばらつきで、打錠性については2.0トン以下の打錠圧で作製した素錠の硬度、打錠時の粉体の臼杵への付着または錠剤のキャッピング、ステイキング、ラミネーション及びコーティング後の錠剤の割れ欠けにより評価した。

含量均一性試験は、10錠の錠剤を用いて第13局日本薬局方の含量均一性試験法に基づいて試験を行った。崩壊試験は日局崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

崩壊試験試験方法：

肉厚ビーカーに緩衝液pH7.5を約1L加えて、水温を約39℃に設定した崩壊試験器の浴槽内に設置した。バスケットに取り付けた6本の補助筒内に錠剤を1錠ずつ挿入し、更に錠剤の上に補助盤を挿入し、バスケットを懸垂棹に取り付けた。肉厚ビーカー内の緩衝液pH7.5の水温が約37℃に保持されていることを確認後、試験を開始した。緩衝液pH7.5で4時間バスケットを上下運動させた後、緩衝液pH5.5でバスケットを上下運動させた。緩衝液pH5.5に交換した時点から錠剤が崩壊するまでの時間を測定し記録した。錠剤崩壊の判定は、コーティング膜内側の粉体がなくなり、補助盤の一部がバスケットと接触した時点とした。

1. 緩衝液の作製

緩衝液pH7.5：

塩化ナトリウム63.09g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物0.936g、リン酸水素二ナトリウム・十二水和物13.053gをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、pH7.5に調整後6Lとした。

緩衝液pH5.5：

塩化ナトリウム63.09g、3.5M酢酸水溶液3.6mL、2M酢酸ナトリウム水溶液60mLをそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、p

H 5. 5 に調整後 6 L とした。

試験結果を表 3 に示す；

1. 崩壊剤（クロスポビドン）配合の効果：

クロスポビドンを配合しないで作製した比較例 1 の製剤とクロスポビドンを配合した実施例 1-①の製剤の崩壊性を比較したところ、比較例 1 の製剤の崩壊性は極端に悪く、逆に実施例 1-①の製剤は良好な崩壊性を示した。

2. 混合粉碎の効果：

混合粉碎を製造過程で行った実施例 1-①と同処方で混合粉碎を行わなかった比較例 2 の打錠前の混合粉体の流動性を比較したところ、混合粉碎を行わなかった比較例 2 では極めて流動性が低かったのに対して、実施例 1-①では良好な流動性を示した。

3. 崩壊剤（クロスポビドン）の配合割合の検討：

クロスポビドンを 5 ～ 10 重量%の配合量で処方した実施例 1-①②③④⑤の錠剤の崩壊性を比較したところ、10 重量%以下では許容範囲内にあったが崩壊性はやや悪く、10 重量%の配合量としたものが最適な崩壊時間を示した。また、20 重量%の配合量（実施例 1-⑤）では打錠性が悪く、崩壊時間も逆に速すぎる傾向にあった。

4. 結合剤（結晶セルロース）の配合割合の検討：

結晶セルロースを 5 ～ 41 重量%の配合量で処方した実施例 1-①⑥⑦⑧の処方の流動性、打錠性を比較したところ、5 重量%では流動性がやや悪く、打錠性についても問題があった。最も適した流動性、打錠性を示したのは 20 重量%（実施例 1-①）処方であった。結晶セルロースの配合量を更に増量し 40 重量%とした処方（錠剤⑥）では打錠性が悪化する傾向にあった。

表 3

	錠剤 番号	流動性	打錠性	崩壊性	含量均一試験 結果
実施例1	①	○	○	○	○
	②	○	○	△	○
	③	○	○	△	○
	④	○	○	×	○
	⑤	○	×	×	—
	⑥	○	△	○	○
	⑦	△	△	—	—
	⑧	×	×	—	—
比較例1		×	×	×	×
比較例2		×	×	△	×

※○：良好、△：許容範囲内にあるがやや問題あり、×：問題あり、—：未評

価

請 求 の 範 囲

1. 遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤。
2. 遺伝子関連医薬を含む核の外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造を有する、請求項1に記載の経口投与固形製剤。
3. 遺伝子関連医薬を含む核に、添加剤として結合剤と崩壊剤と糖類を含む、請求項1または2に記載の経口投与固形製剤。
4. 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
5. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
6. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
7. 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、請求項1 ~ 3 及び6 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
8. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
9. 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
10. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
11. 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチル

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、請求項 1～3、6 及び 7 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 2. 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び 2 糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、請求項 1～3 及び 5 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 3. 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイド、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、請求項 1～3 及び 8 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 4. 遺伝子関連医薬が、DNA、RNA 及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、請求項 1～3 及び 9 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 5. 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、請求項 1～3、10 及び 12 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 6. キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項 14 に記載の経口投与固形製剤。

1 7. 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリブ

ルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド (TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC (酵母人工染色体)、クロモソーム、アプタマー、ファージからなる、請求項1～3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/02546

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76,
A61K31/70, A61K9/20

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁸ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76,
A61K31/70, A61K9/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の
カテゴリー*

引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示

関連する
請求の範囲の番号

X
Y

JP, 6-510665, A (アメリカ合衆国),
1. 12月. 1994 (01. 12. 94),
請求項1, 第3頁右上欄,
& US, 7747371, A, & EP, 648271, A1,
& AU, 9225006, A
& WO, 93/03769, A1,

1
2-17

X
Y

WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF CALIFORNIA), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98),
要約, 特許請求の範囲, 第4頁第20行-第5頁第8行,
第33頁第6行-第15行,
& AU, 9744221, A

1
2-17

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 07. 99

国際調査報告の発送日

10.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一 印

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社), 26. 5月. 1994 (26. 05. 94), 特許請求の範囲, 第1頁第4行-第7行, 第3頁第10行-第4頁第5行, 実施例, & AU, 9453768, A, & EP, 667148, A1, & US, 5654004, A	2-17
Y	JP, 9-176038, A (久光製薬株式会社), 8. 7月. 1997 (08. 07. 97), 特許請求の範囲, 【0001】-【0003】, & WO, 97/10840, A1, & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (サントル・ナショナル・ド・ラ・ル シエルシュ・シヤンティフィク), 29. 7月. 1997 (29. 07. 97), 特許請求の範囲, & FR, 2714383, A, & EP, 737248, A1, & AU, 9513884, A, & ZA, 9410367, A, & NO, 9602707, A, & FI, 9602693, A, & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (イノーバー ラボラトリーズ, イン コーポレイテッド), 6. 8月. 1996 (06. 08. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9466539, A, & EP, 707638, A1, & US, 5741679, A, & US, 5834186, A, & WO, 94/13791, A1	17
Y	JP, 8-505872, A (ユニバーシティ・リサーチ・コーポ レイション), 25. 6月. 1996 (25. 06. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9459619, A, & AU, 9883186, A, & EP, 681482, A1, & US, 5854038, A, & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼル シャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 20. 5月. 1997 (20. 05. 97), 特許請求の範囲, & WO, 95/25800, A1, & EP, 674006, A1, & EP, 751999, A1, & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20. 3月. 1997 (20. 03. 97), 特許請求の範囲, & EP, 850301, A2, & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (住友製薬株式会社), 13. 1月. 1998 (13. 01. 98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 全文参照, & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29. 4月. 1998 (29. 04. 98), 特許請求の範囲, & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-510665, A (The United States of America), 1 December, 1994 (01. 12. 94), Claim 1 ; page 3, upper right column & US, 7747371, A & EP, 648271, A1 & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Abstract ; Claims ; page 4, line 20 to page 5, line 8 ; page 33, lines 6 to 15 & AU, 9744221, A	1 2-17
Y	WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 May, 1994 (26. 05. 94), Claims ; page 1, lines 4 to 7 ; page 3, line 10 to page 4, line 5 ; Examples & AU, 9453768, A & EP, 667148, A1 & US, 5654004, A	2-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 July, 1999 (29. 07. 99)

Date of mailing of the international search report
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-176038, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 8 July, 1997 (08. 07. 97), Claims ; Par. Nos. [0001] to [0003] & WO, 97/10840, A1 & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (Centre National de La Recherche Scientifique), 29 July, 1997 (29. 07. 97), Claims & FR, 2714383, A & EP, 737248, A1 & AU, 9513884, A & ZA, 9410367, A & NO, 9602707, A & FI, 9602693, A & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (Innovir Laboratories, Inc.), 6 August, 1996 (06. 08. 96), Claims & AU, 9466539, A & EP, 707638, A1 & US, 5714679, A & US, 5834186, A & WO, 94/13791, A	17
Y	JP, 8-505872, A (University Research Corp.), 25 June, 1996 (25. 06. 96), Claims & AU, 9459619, A & AU, 9883186, A & EP, 681482, A1 & US, 5854038, A & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 20 May, 1997 (20. 05. 97), Claims & WO, 95/25800, A1 & EP, 674006, A1 & EP, 751999, A1 & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20 March, 1997 (20. 03. 97), Claims & EP, 850301, A2 & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 January, 1998 (13. 01. 98), Claims (Family: none)	17
Y	WO, 98/12336, A1 (DNAVEC Research Inc.), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Refer to full text & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29 April, 1998 (29. 04. 98), Claims & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25 March, 1997 (25. 03. 97), Claims (Family: none)	17

TENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

To: Agent
Mr. KUZUWA, Kiyoshi

Address:
KUZUWA & PARTNER
Sogo Kojimachi Dai-Ichi Bldg.,
2, Kojimachi 3-chome,
Chiyoda-ku, TOKYO 102

Date of mailing
(day/month/year) 08. 02. 00

Applicant's or agent's file reference

FP-331/PCT

REPLY DUE

within 2 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/JP99/02546

International filing date (day/month/year)

17. 05. 99

Priority date (day/month/year)

17. 05. 98

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

Int. Cl⁷ A61K48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20

Applicant

Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.

1. This written opinion is the first (first, etc.) drawn by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 19. 09. 00

Name and mailing address of the IPEA/JP
Japanese Patent Office
4-3, Kasumigaseki 3-chome,
Chiyoda-ku, TOKYO 100

Authorized officer

Telephone No. 03-3581-1101

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WRITTEN OPINION

International application No.

PCT/JP99/02546

I. Basis of the opinion

1. This opinion has been drawn on the basis of (*Substitute sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed".*):

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1 - 14, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____

☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. 1 - 18, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1 - 18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- On the claims 1-16

In claim 1 and the right upper column in page 3 of Reference 1 and the abstract, claims, page 4 line 20-page 5 line 8, and page 33 line 6-15 of Reference 2 are described preparations for oral administration to the large intestine such as colon by coating preparations containing genes such as a virus vector, a liposome, a naked DNA or a naked RNA, though there is no description on a specific coating form and making a binder, an excipient, a disintegrator and a sugar contained as additives of a solid preparation for oral administration, therefore, in these points the preparations are different from those described in the claims 1-18.

However, in a solid preparation for oral administration, the use of a double-coated structure by coating with an inner layer consisting of a cationic polymer and an outer layer consisting of an anionic polymer is known from claims, page 1 line 4-line 7, page 3 line 10-page 4 line 5 and the examples in Reference 3. Therefore, it can not be recognized that those skilled in the art require a particular inventiveness for using the double-coated structure described in Reference 3 in stead of the coating form of the solid preparations for oral administration described in References 1 and 2.

Further, it is the item described in Reference 3 that a binder, an excipient, a disintegrator and a sugar are contained as additives of a solid preparation for oral administration, and this is an item of such degree that those skilled in the art can usually carry out.

Thus, the invention described in the claims 1-16 does not have an inventive step.

- On the claims 17 and 18

Since those having various carriers as drugs relating to genes and those by various forms of genes are known as those also in claims of References 4-13, it can not be said that making a drug relating to genes by use of these is a particularly difficult item for those skilled in the art.

Thus, the invention described in the claims 1-16 does not have an inventive step based on References 1-13.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/JP99/02546

Supplemental Box

Continuation of; V

- Reference 1: JP, 6-510665, A,
- Reference 2: WO, 98/11779, A1,
- Reference 3: WO, 94/10983, A1,
- Reference 4: JP, 9-176038, A,
- Reference 5: JP, 9-507387, A,
- Reference 6: JP, 8-507203, A,
- Reference 7: JP, 8-505872, A,
- Reference 8: JP, 9-505084, A,
- Reference 9: WO, 97/10334, A2,
- Reference 10: JP, 10-4973, A,
- Reference 11: WO, 98/12336, A1,
- Reference 12: EP, 383526, A1,
- Reference 13: US, 5614503, A.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of TANIDA, Norifumi et al.

International Serial No.: PCT/JP99/02546

International Filing date: May 17, 1999

For: Solid preparations for oral administration of gene-related drugs

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he translated PCT Written Opinion (PCT/IPEA/408) in respect of the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of PCT Written Opinion (PCT/IPEA/408) in respect of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 18, 2000

Date

K. Kuzawa

KUZUWA, Kiyoshi

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

出願人代理人 葛 和 清 司 殿 あて名 〒 102-0083 東京都 千代田区 麹町 3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所		PCT見解書 (法第13条) 〔PCT規則66〕	
出願人又は代理人 の書類記号 FP-331/PCT		発送日 (日.月.年) 08.02.00	
国際出願番号 PCT/J P 99/02546		国際出願日 (日.月.年) 17.05.99	優先日 (日.月.年) 17.05.98
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ A61K48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20			
出願人 (氏名又は名称) 久 光 製 薬 株 式 会 社			

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
 - ☒ 見解の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に応答することが求められる。
いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。
どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 19.09.00 である。

名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬 下 浩 一	4 C	9 7 3 6
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-14 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 1-18 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-18	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-18	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-18	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

○請求の範囲1-16について

文献1の特許請求の範囲1及び第3頁右上欄、そして文献2の要約、特許請求の範囲、第4頁第20行-第5頁第8行及び第33頁第6行-第15行には、ウイルススペクター、リポソーム、むき出しのDNAあるいはRNAなどの遺伝子含有製剤を、腸溶性カプセルや錠剤としてコーティングすることによる、結腸など大腸への経口投与製剤が記載されているが、具体的なコーティング形態及び経口投与固形製剤の添加剤として結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることについては記載されておらず、これらの点で請求の範囲1ないし18に記載のものと相違している。

しかし、経口投与製剤において、小腸での有効成分の放出を防ぎ、大腸において放出させるため、陽イオン性ポリマーからなる内層及び陰イオン性ポリマーからなる外層によりそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を用いることは、文献3の特許請求の範囲、第1頁第4行-第7行、第3頁第10行-第4頁第5行及び実施例にもあるように公知のものであるから、文献1及び2に記載の経口投与製剤のコーティング形態にかえて、文献3に記載の二重被覆構造を用いることに、当業者が格別の創意を要したものであるとは認められない。

また、経口投与固形製剤の添加剤として、結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることは文献3に記載されている事項であり、当業者が通常実施しうる程度の事項である。

よって、請求の範囲1ないし16に記載の発明は、文献1ないし3により進歩性を有さない。

○請求の範囲17、18について

文献4ないし13の特許請求の範囲にもあるように、遺伝子関連医薬として種々のキャリアを有するもの及び種々の遺伝子の形態によるものが公知であるから、これらを用いて遺伝子関連医薬とすることは、当業者にとって格別困難な事項であるとはいえない。

よって、請求の範囲17及び18に記載の発明は、文献1ないし13により進歩性を有さない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- 文献1 ; J P, 6-510665, A (アメリカ合衆国)
文献2 ; WO, 98/11779, A1
(THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)
文献3 ; WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社)
文献4 ; J P, 9-176038, A (久光製薬株式会社)
文献5 ; J P, 9-507387, A
(サントル・ナショナル・ド・ラ・ルシエルシュ・シヤンテイフイク)
文献6 ; J P, 8-507203, A
(イノーバー ラボラトリーズ インコーポレイテッド)
文献7 ; J P, 8-505872, A
(ユニバーシティ・リサーチ・コーポレイション)
文献8 ; J P, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼルシャフ
ト ミット ベシュレンクテル ハフツング)
文献9 ; WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.)
文献10 ; J P, 10-4973, A (住友製薬株式会社)
文献11 ; WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所)
文献12 ; E P, 383526, A1 (Human Medical University)
文献13 ; U S, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 資料作成官
(特許庁審査官)
- 1 国際出願の表示
 - 2 出願人(代表者)
氏名(名称)
あて名
国籍
住所
 - 3 代理人
氏名
あて名
 - 4 補正命令の日付
 - 5 補正の対象
 - 6 補正の内容
 - 7 添付書類の日付

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIM

1. A solid preparation having a coating around the core containing a gene-related drug for oral administration with releasability in lower digestive tracts wherein said coating does not disintegrated in small intestines.

2. The solid preparation for oral administration according to claim 1, having a double-coated structure wherein the outside of the core comprising the gene-related drug is coated with an inner layer comprising a cationic copolymer and with an outer layer comprising an anionic copolymer.

3. The solid preparation for oral administration according to claim 1 or 2 comprising a binder, a disintegrator and an excipient as additives in the core containing the gene-related drug.

4. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 wherein the mixed ratio of the gene-related drug and a binder is 1:0.2-1:5 or the mixed ratio of the gene-related drug, a binder and an excipient is 1:0.2:0.01-1:5:1.

5. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 wherein the mixed ratio of a saccharide contained in the core containing the gene-related drug is in the range of 20-60 wt.%.

6. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 wherein the disintegrator contained in the core containing the gene-related drug is in the range of 2-15

10-11-1984
11:44 AM

THIS PAGE BLANK (USPTO)

wt.%.

7. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 and 6, characterized in that the disintegrator is mixed for the production in the ratio of 1:0.05-1:10 against mixed amount of the gene-related drug.

8. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-4 wherein the excipient contained in the core containing the gene-related drug is in the range of 0.1-15 wt.%.

9. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-4 wherein the gene-related drug contained in the core containing the gene-related drug is in the range of 0.1-50 wt.%.

10. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-4 wherein the binder contained in the core containing the gene-related drug is in the range of 5-40 wt.%.

11. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3, 6 and 7 wherein the disintegrators are crospovidone, alpha starch, sodium carboxymethyl starch, carmellose, calciumcarmellose, sodiumcarmellose, agar powder, sodium croscarmellose, crystalline cellulose, low substituted hydroxypropyl cellulose, starch, dextrin, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl starch, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, macrogol and mannitol.

12. The solid preparation for oral administration according

THIS PAGE BLANK (USPTO)

to any of claims 1-3 and 5 wherein the saccharides are monosaccharides and disacchaarides such as lactose, fructose, sucrose, glucose, xylitol, maltose, mannitol and sorbitol, or polysaccharides and derivatives thereof such as cellulose, crystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, ethyl cellulose, starch, dextrin, dextran, pectin and pullulan.

13. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 and 8 wherein the excipients are light anhydrous silicic acid, ethyl cellulose, carmellose, agar, magnesium aluminosilicate, calcium silicate, magnesium silicate, cyclodextrin, starch, synthetic aluminum silicate, synthetic hydrotalcite, titanium oxide, zinc oxide, magnesium oxide, alumina magnesium hydroxide, magnesium stearate, calcium stearate, aluminum silicate, talc, crystalline cellulose and lactose.

14. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3 and 9 wherein the gene-related drugs comprise DNA, RNA and modified compounds thereof, and compounds thereof conjugated or bound to a carrier.

15. The solid preparation for oral administration according to any of claims 1-3, 10 and 12 wherein the binders are crystalline cellulose, gum arabic, sodium alginate, ethyl cellulose, agar, carboxyvinyl polymer, carmellose, gelatin, low substituted hydroxypropyl cellulose, starch, dextrin, hydroxypropyl

THIS PAGE BLANK (USPTO)

cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, pectin,
polyvinylpyrrolidone, macrogol and methyl cellulose.

16. The solid preparation for oral administration according
to claim 14 wherein the carriers comprise a cationic polymer,
5 cationic lipid, virus vector and phage.

17. The solid preparation for oral administration according
to any of claims 1-3 wherein the gene-related drugs comprise
a nucleic acid, oligonucleotide, antisense, triple helix forming
oligonucleotide (TFO), ribozyme, decoy, plasmid, cosmid, P1 phage,
10 YAC (yeast artificial chromosome), chromosome, aptamer and
phage.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of TANIDA, Norifumi et al.

International Serial No.: PCT/JP99/02546

International Filing date: May 17, 1999

For: Solid preparations for oral administration of gene-related drugs

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of AMENDMENT in respect of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 18, 2000
Date

K. Kuzawa
KUZUWA, Kiyoshi

0005 NOV 03 09:55:00
535 Rec 000000 20 NOV 2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

AMENDMENT

(Amendment under the provisions of Section 11 of the Patent
Law)

dated December 8, 1999

To: Commissioner of the Patent Office

1. Identification of the International Application:

PCT/JP99/02546 (FP-331/PCT)

2. Applicant:

Name: HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

Address: 408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi, Saga 841-
0017 JAPAN

Country of nationality: Japan

Country of residence: Japan

3. Agent:

Name: KUZUWA, Kiyoshi, 10284, patent attorney

Address: Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo
Kojimachi Dai-ichi Bldg., 2, Kojimachi 3-chome,
Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

4. Item to be Amended: Claims

5. Subject Matter of Amendment:

Amend claims 1-17.

Add claim 18.

6. List of Attached Documents:

Pages 15, 16 and 17 of Claims.

VI8007190

20 NOV 1988

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re International Application of TANIDA, Norifumi et al.

International Serial No.: PCT/JP99/02546

International Filing date: May 17, 1999

For: Solid preparations for oral administration of gene-related drugs

VERIFICATION OF TRANSLATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks
Washington D.C. 20231

Sirs:

KUZUWA, Kiyoshi residing at AOI-Bldg., Honshio-cho 19, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, declares:

(1) that he knows well both the Japanese and English languages;

(2) that he translated PCT International Preliminary Examination Report (PCT/IPEA/409) in respect of the above-identified International Application from Japanese to English;

(3) that the attached English translation is a true and correct translation of PCT International Preliminary Examination Report (PCT/IPEA/409) in respect of the above-identified International Application to the best of his knowledge and belief; and

(4) that all statements made of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 USC 1001, and that such false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Sept. 18, 2000
Date

K. Kuzawa
KUZUWA, Kiyoshi

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To: KUZUWA, Kiyoshi Kuzuwa & Partner Sogo Kojimachi Dai-ichi Building 2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku Tokyo 102-0083 Japan

Date of Mailing <i>(day/month/year)</i> 08. 08. 00

Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date <i>(day/month/year)</i> 17. 05. 99
Priority Date <i>(day/month/year)</i> 19. 05. 98	
Applicant Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.	

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/ Japanese Patent Office (IPEA/JP) 4-3, Kasumigaseki 3-chome, Facsimile No Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915	Authorized Officer Director of Patent Office Telephone No.
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference FP-331/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/02546	International filing date (day/month/year) 17. 05. 99	Priority date (day/month/year) 19. 05. 98
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. Cl ⁷ A61K48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20		
Applicant Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 08. 12. 99	Date of completion of this report 26. 07. 00
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1 - 14, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages 1 - 18, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP99/02546

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 18	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1 - 18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 18	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- On the claims 1-16

In claim 1 and the right upper column in page 3 of Reference 1 and the abstract, claims, page 4 line 20-page 5 line 8, and page 33 line 6-15 of Reference 2 are described preparations for oral administration to the large intestine such as colon by coating preparations containing genes such as a virus vector, a liposome, a naked DNA or a naked RNA, though there is no description on a specific coating form and making a binder, an excipient, a disintegrator and a sugar contained as additives of a solid preparation for oral administration, therefore, in these points the preparations are different from those described in the claims 1-18.

However, in a solid preparation for oral administration, the use of a double-coated structure by coating with an inner layer consisting of a cationic polymer and an outer layer consisting of an anionic polymer is known from claims, page 1 line 4-line 7, page 3 line 10-page 4 line 5 and the examples in Reference 3. Therefore, it can not be recognized that those skilled in the art require a particular inventiveness for using the double-coated structure described in Reference 3 in stead of the coating form of the solid preparations for oral administration described in References 1 and 2.

Further, it is the item described in Reference 3 that a binder, an excipient, a disintegrator and a sugar are contained as additives of a solid preparation for oral administration, and this is an item of such degree that those skilled in the art can usually carry out.

Thus, the invention described in the claims 1-16 does not have an inventive step.

- On the claims 17 and 18

Since those having various carriers as drugs relating to genes and those by various forms of genes are known as those also in claims of References 4-13, it can not be said that making a drug relating to genes by use of these is a particularly difficult item for those skilled in the art.

Thus, the invention described in the claims 1-16 does not have an inventive step based on References 1-13.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

- Reference 1: JP, 6-510665, A,
- Reference 2: WO, 98/11779, A1,
- Reference 3: WO, 94/10983, A1,
- Reference 4: JP, 9-176038, A,
- Reference 5: JP, 9-507387, A,
- Reference 6: JP, 8-507203, A,
- Reference 7: JP, 8-505872, A,
- Reference 8: JP, 9-505084, A,
- Reference 9: WO, 97/10334, A2,
- Reference 10: JP, 10-4973, A,
- Reference 11: WO, 98/12336, A1,
- Reference 12: EP, 383526, A1,
- Reference 13: US, 5614503, A.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

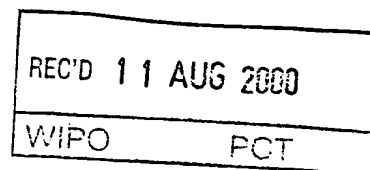
77

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 F P - 3 3 1 / P C T	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ I P E A / 4 1 6)を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 9 9 / 0 2 5 4 6	国際出願日 (日.月.年) 1 7 . 0 5 . 9 9	優先日 (日.月.年) 1 9 . 0 5 . 9 8
国際特許分類 (I P C) Int. Cl ⁷ A 6 1 K 4 8 / 0 0 , 4 7 / 3 0 , 4 5 / 0 0 , 3 5 / 7 6 , 3 1 / 7 0 , 9 / 2 0		
出願人(氏名又は名称) 久 光 製 薬 株 式 会 社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 3 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 0 8 . 1 2 . 9 9	国際予備審査報告を作成した日 2 6 . 0 7 . 0 0	
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 今 村 玲 英 子 印 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 7 3 6

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-14 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 1-18 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1-18 有
 請求の範囲 無

進歩性(I S)

請求の範囲 有
 請求の範囲 1-18 無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲 1-18 有
 請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

○請求の範囲1-16について

文献1の特許請求の範囲1及び第3頁右上欄、そして文献2の要約、特許請求の範囲、第4頁第20行-第5頁第8行及び第33頁第6行-第15行には、ウイルスベクター、リポソーム、むき出しのDNAあるいはRNAなどの遺伝子含有製剤を、腸溶性カプセルや錠剤としてコーティングすることによる、結腸など大腸への経口投与製剤が記載されているが、具体的なコーティング形態及び経口投与固形製剤の添加剤として結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることについては記載されておらず、これらの点で請求の範囲1ないし18に記載のものと相違している。

しかし、経口投与製剤において、小腸での有効成分の放出を防ぎ、大腸において放出させるため、陽イオン性ポリマーからなる内層及び陰イオン性ポリマーからなる外層によりそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を用いることは、文献3の特許請求の範囲、第1頁第4行-第7行、第3頁第10行-第4頁第5行及び実施例にもあるように公知のものであるから、文献1及び2に記載の経口投与製剤のコーティング形態にかえて、文献3に記載の二重被覆構造を用いることに、当業者が格別の創意を要したものであるとは認められない。

また、経口投与固形製剤の添加剤として、結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることは文献3に記載されている事項であり、当業者が通常実施しうる程度の事項である。

よって、請求の範囲1ないし16に記載の発明は、文献1ないし3により進歩性を有さない。

○請求の範囲17、18について

文献4ないし13の特許請求の範囲にもあるように、遺伝子関連医薬として種々のキャリアを有するもの及び種々の遺伝子の形態によるものが公知であるから、これらを用いて遺伝子関連医薬とすることは、当業者にとって格別困難な事項であるとはいえない。

よって、請求の範囲17及び18に記載の発明は、文献1ないし13により進歩性を有さない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- 文献1 ; J P, 6-510665, A (アメリカ合衆国)
文献2 ; WO, 98/11779, A1
(THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)
文献3 ; WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社)
文献4 ; J P, 9-176038, A (久光製薬株式会社)
文献5 ; J P, 9-507387, A
(サントル・ナショナル・ド・ラ・ルシエルシュ・シヤンティフィック)
文献6 ; J P, 8-507203, A
(イノーバー ラボラトリーズ インコーポレイテッド)
文献7 ; J P, 8-505872, A
(ユニバーシティ・リサーチ・コーポレーション)
文献8 ; J P, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼルシャフ
ト ミット ベシュレンクテル ハフツング)
文献9 ; WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.)
文献10 ; J P, 10-4973, A (住友製薬株式会社)
文献11 ; WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所)
文献12 ; E P, 383526, A1 (Human Medical University)
文献13 ; U S, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請 求 の 範 囲

1. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核にコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤であって、

コーティングが小腸では崩壊しない、陽イオン性コポリマーからなる内層及び陰イオン性ポリマーからなる外層とを備えた二重被覆構造を有する、前記経口投与固形製剤。

2. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤として結合剤を含む、請求項 1 に記載の経口投与固形製剤。

3. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤としてさらに賦形剤を含む、請求項 2 に記載の経口投与固形製剤。

4. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤としてさらに崩壊剤及び糖類の一方又は双方を含む、請求項 2 又は 3 に記載の経口投与固形製剤。

5. (補正後) 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が 1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が 1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、請求項 2、3 又は 4 に記載の経口投与固形製剤。

6. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合が 20 ~ 60 重量%の範囲内にある、請求項 4 又は 5 に記載の経口投与固形製剤。

7. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が 2 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項 4、5 又は 6 に記載の経口投与固形製剤。

8. (補正後) 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を 1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造する、請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

9. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤が 0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項 3 ~ 8 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

10. (補正後) 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が 0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

11. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤が 5 ~ 40 重量%

THIS PAGE BLANK (USPTO)

の範囲内にある、請求項 2 ～ 1 0 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 2.(補正後) 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及びマンニトールからなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質である、請求項 4 ～ 1 1 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 3.(補正後) 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び 2 糖類、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体からなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質である、請求項 4 ～ 1 2 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 4.(補正後) 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース及び乳糖からなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質である、請求項 3 ～ 1 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 5.(補正後) 遺伝子関連医薬が、DNA 又は RNA 又はそれらを修飾した化合物又はそれらをキャリアと接合または結合した化合物である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 6.(補正後) 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及びメチルセルロースからなる群から選択した1又は2以上の物質である、請求項2～15のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

17.(補正後) キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項15に記載の経口投与固形製剤。

18.(追加) 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー及びファージからなる群から選択される1又は2以上の医薬である、請求項1～14及び16のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

手続補正書

(法第 11 条の規定による補正)



特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示

PCT / JP 99 / 02546 (FP-331/PCT)

2. 出願人

名 称 久光製薬株式会社

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.

あて名 〒841-0017 日本国佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地
408, Tashirodaikanmachi, Tosu-shi, Saga 841-0017
JAPAN

国籍 日本国 JAPAN

住所 日本国 JAPAN

3. 代理人

氏名 弁理士 (10284) 葛 和 清 司

KUZUWA Kiyoshi

あて名 〒102-0083 日本国東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地
相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所

Patent Attorneys, KUZUWA & PARTNER, Sogo Kojimachi Dai
-ichi Bldg., 2, Kojimachi 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo
102-0083 JAPAN

4. 補正の対象 請求の範囲

5. 補正の内容 請求項 1 ～ 17 を訂正する。

請求項 18 を追加する。

6. 添付書類の目録

1) 請求の範囲第 15 頁、16 頁及び 17 頁

以 上

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請 求 の 範 囲

1. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核にコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤であって、

コーティングが小腸では崩壊しない、陽イオン性コポリマーからなる内層及び陰イオン性ポリマーからなる外層とを備えた二重被覆構造を有する、前記経口投与固形製剤。

2. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤として結合剤を含む、請求項1に記載の経口投与固形製剤。

3. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤としてさらに賦形剤を含む、請求項2に記載の経口投与固形製剤。

4. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核が、添加剤としてさらに崩壊剤及び糖類の一方又は双方を含む、請求項2又は3に記載の経口投与固形製剤。

5. (補正後) 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1である、請求項2、3又は4に記載の経口投与固形製剤。

6. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合が20 ~ 60重量%の範囲内にある、請求項4又は5に記載の経口投与固形製剤。

7. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15重量%の範囲内にある、請求項4、5又は6に記載の経口投与固形製剤。

8. (補正後) 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10の割合で混合し製造する、請求項4 ~ 7のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

9. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤が0.1 ~ 15重量%の範囲内にある、請求項3 ~ 8のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

10. (補正後) 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 9のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

11. (補正後) 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤が5 ~ 40重量%

THIS PAGE BLANK (USPTO)

の範囲内にある、請求項 2 ～ 1 0 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 2.(補正後) 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及びマンニトールからなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質であるである、請求項 4 ～ 1 1 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 3.(補正後) 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び 2 糖類、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体からなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質である、請求項 4 ～ 1 2 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 4.(補正後) 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース及び乳糖からなる群より選択した 1 又は 2 以上の物質である、請求項 3 ～ 1 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 5.(補正後) 遺伝子関連医薬が、DNA 又は RNA 又はそれらを修飾した化合物又はそれらをキャリアと接合または結合した化合物である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 6.(補正後) 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及びメチルセルロースからなる群から選択した1又は2以上の物質である、請求項2～15のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

17.(補正後) キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項15に記載の経口投与固形製剤。

18.(追加) 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デオイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー及びファージからなる群から選択される1又は2以上の医薬である、請求項1～14及び16のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特 許 協 力 条 約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

<p>出願人代理人</p> <p style="text-align: center;">葛 和 清 司 殿</p> <p>あて名 〒 102-0083</p> <p>東京都 千代田区 麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国际特許事務所</p>			<p>PCT</p> <p>国際予備審査報告の送付の通知書</p> <p>(法施行規則第57条) 〔PCT規則71.1〕</p>	
<p>出願人又は代理人の書類記号 FP-331/PCT</p>			<p>重要な通知</p>	
<p>国際出願番号 PCT/JP99/02546</p>	<p>国際出願日 (日.月.年) 17.05.99</p>	<p>優先日 (日.月.年) 19.05.98</p>		
<p>出願人（氏名又は名称） 久 光 製 薬 株 式 会 社</p>				
<p>1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。</p> <p>2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。</p> <p>3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。</p> <p>4. 注 意</p> <p>出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。</p> <p>国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。</p> <p>この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。</p> <p>選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第Ⅱ巻を参照すること。</p>				

<p>名称及びあて名 日本国特許庁（IPEA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員 特 許 庁 長 官</p>	<p>4C 9736</p>
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

注 意

1. 文献の写しの請求について

国際予備審査報告に記載された文献であって国際調査報告に記載されていない文献の複写

特許庁にこれらの引用文献の写しを請求することができますが、日本特許情報機構でもこれらの引用文献の複写物を販売しています。日本特許情報機構に引用文献の複写物を請求する場合は下記の点に注意してください。

〔申込方法〕

(1) 特許（実用新案・意匠）公報については、下記の点を明記してください。

○特許・実用新案及び意匠の種類

○出願公告又は出願公開の年次及び番号（又は特許番号、登録番号）

○必要部数

(2) 公報以外の文献の場合は、下記の点に注意してください。

○国際予備審査報告の写しを添付してください（返却します）。

〔申込み及び照会先〕

〒100 東京都千代田区霞が関3-4-2 商工会館・弁理士会館ビル

財団法人 日本特許情報機構 サービス課

TEL 03-3503-3900

注) 特許庁に対して文献の写しの請求をすることができる期間は、国際出願日から7年です。

- ### 2. 各選択官庁に対し、国際出願の写し（既に国際事務局から送達されている場合は除く）及びその所定の翻訳文を提出し、国内手数料を支払うことが必要となります。その期限については各国ごとに異なりますので注意してください。（条約第22条、第39条及び第64条(2)(a)(i)参照）

THIS PAGE BLANK (USPTO)

様式PCT/ IPEA/ 409 (表紙) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (UPTD)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-14 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 1-18 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	1-18	有
請求の範囲		無

進歩性(I.S)

請求の範囲		有
請求の範囲	1-18	無

産業上の利用可能性(I.A)

請求の範囲	1-18	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

○請求の範囲1-16について

文献1の特許請求の範囲1及び第3頁右上欄、そして文献2の要約、特許請求の範囲、第4頁第20行-第5頁第8行及び第33頁第6行-第15行には、ウイルスベクター、リポソーム、むき出しのDNAあるいはRNAなどの遺伝子含有製剤を、腸溶性カプセルや錠剤としてコーティングすることによる、結腸など大腸への経口投与製剤が記載されているが、具体的なコーティング形態及び経口投与固形製剤の添加剤として結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることについては記載されておらず、これらの点で請求の範囲1ないし18に記載のものと相違している。

しかし、経口投与製剤において、小腸での有効成分の放出を防ぎ、大腸において放出させるため、陽イオン性ポリマーからなる内層及び陰イオン性ポリマーからなる外層によりそれぞれ被覆してなる二重被覆構造を用いることは、文献3の特許請求の範囲、第1頁第4行-第7行、第3頁第10行-第4頁第5行及び実施例にもあるように公知のものであるから、文献1及び2に記載の経口投与製剤のコーティング形態にかえて、文献3に記載の二重被覆構造を用いることに、当業者が格別の創意を要したものであるとは認められない。

また、経口投与固形製剤の添加剤として、結合剤や賦形剤、崩壊剤、糖類を含有させることは文献3に記載されている事項であり、当業者が通常実施しうる程度の事項である。

よって、請求の範囲1ないし16に記載の発明は、文献1ないし3により進歩性を有さない。

○請求の範囲17、18について

文献4ないし13の特許請求の範囲にもあるように、遺伝子関連医薬として種々のキャリアを有するもの及び種々の遺伝子の形態によるものが公知であるから、これらを用いて遺伝子関連医薬とすることは、当業者にとって格別困難な事項であるとはいえない。

よって、請求の範囲17及び18に記載の発明は、文献1ないし13により進歩性を有さない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- 文献1 ; J P, 6-510665, A (アメリカ合衆国)
文献2 ; WO, 98/11779, A1
(THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA)
文献3 ; WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社)
文献4 ; J P, 9-176038, A (久光製薬株式会社)
文献5 ; J P, 9-507387, A
(サントル・ナショナル・ド・ラ・ルシエルシュ・シヤンテイフイク)
文献6 ; J P, 8-507203, A
(イノーバー ラボラトリーズ インコーポレイテッド)
文献7 ; J P, 8-505872, A
(ユニバーシティ・リサーチ・コーポレーション)
文献8 ; J P, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼルシャフ
ト ミット ベシュレンクテル ハフツング)
文献9 ; WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.)
文献10 ; J P, 10-4973, A (住友製薬株式会社)
文献11 ; WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所)
文献12 ; EP, 383526, A1 (Human Medical University)
文献13 ; US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 FP-331/PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP99/02546	国際出願日 (日.月.年) 17.05.99	優先日 (日.月.年) 19.05.98	
出願人(氏名又は名称) 久 光 製 薬 株 式 会 社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 61K 48/00, A 61K 47/30, A 61K 45/00, A 61K 35/76,
A 61K 31/70, A 61K 9/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 61K 48/00, A 61K 47/30, A 61K 45/00, A 61K 35/76,
A 61K 31/70, A 61K 9/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP, 6-510665, A (アメリカ合衆国), 1. 12月. 1994 (01. 12. 94), 請求項1, 第3頁右上欄, & US, 7747371, A, & EP, 648271, A1, & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1,	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 要約, 特許請求の範囲, 第4頁第20行-第5頁第8行, 第33頁第6行-第15行, & AU, 9744221, A	1 2-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 07. 99

国際調査報告の発送日

10.08.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社), 26. 5月. 1994 (26. 05. 94), 特許請求の範囲, 第1頁第4行—第7行, 第3頁第10行—第4頁第5行, 実施例, & AU, 9453768, A, & EP, 667148, A1, & US, 5654004, A	2-17
Y	JP, 9-176038, A (久光製薬株式会社), 8. 7月. 1997 (08. 07. 97), 特許請求の範囲, 【0001】—【0003】, & WO, 97/10840, A1, & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (サントル・ナショナル・ド・ラ・ル シエルシユ・シヤンティフィク), 29. 7月. 1997 (29. 07. 97), 特許請求の範囲, & FR, 2714383, A, & EP, 737248, A1, & AU, 9513884, A, & ZA, 9410367, A, & NO, 9602707, A, & FI, 9602693, A, & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (イノーバー ラボラトリーズ, イン コーポレイテッド), 6. 8月. 1996 (06. 08. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9466539, A, & EP, 707638, A1, & US, 5741679, A, & US, 5834186, A, & WO, 94/13791, A1	17
Y	JP, 8-505872, A (ユニバーシティ・リサーチ・コーポ レイション), 25. 6月. 1996 (25. 06. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9459619, A, & AU, 9883186, A, & EP, 681482, A1, & US, 5854038, A, & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼル シャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 20. 5月. 1997 (20. 05. 97), 特許請求の範囲, & WO, 95/25800, A1, & EP, 674006, A1, & EP, 751999, A1, & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20. 3月. 1997 (20. 03. 97), 特許請求の範囲, & EP, 850301, A2, & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (住友製薬株式会社), 13. 1月. 1998 (13. 01. 98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 全文参照, & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29. 4月. 1998 (29. 04. 98), 特許請求の範囲, & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/02546

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-510665, A (The United States of America), 1 December, 1994 (01. 12. 94), Claim 1 ; page 3, upper right column & US, 7747371, A & EP, 648271, A1 & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Abstract ; Claims ; page 4, line 20 to page 5, line 8 ; page 33, lines 6 to 15 & AU, 9744221, A	1 2-17
Y	WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 May, 1994 (26. 05. 94), Claims ; page 1, lines 4 to 7 ; page 3, line 10 to page 4, line 5 ; Examples & AU, 9453768, A & EP, 667148, A1 & US, 5654004, A	2-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 July, 1999 (29. 07. 99)

Date of mailing of the international search report
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-176038, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 8 July, 1997 (08. 07. 97), Claims ; Par. Nos. [0001] to [0003] & WO, 97/10840, A1 & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (Centre National de La Recherche Scientifique), 29 July, 1997 (29. 07. 97), Claims & FR, 2714383, A & EP, 737248, A1 & AU, 9513884, A & ZA, 9410367, A & NO, 9602707, A & FI, 9602693, A & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (Innovir Laboratories, Inc.), 6 August, 1996 (06. 08. 96), Claims & AU, 9466539, A & EP, 707638, A1 & US, 5714679, A & US, 5834186, A & WO, 94/13791, A	17
Y	JP, 8-505872, A (University Research Corp.), 25 June, 1996 (25. 06. 96), Claims & AU, 9459619, A & AU, 9883186, A & EP, 681482, A1 & US, 5854038, A & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 20 May, 1997 (20. 05. 97), Claims & WO, 95/25800, A1 & EP, 674006, A1 & EP, 751999, A1 & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20 March, 1997 (20. 03. 97), Claims & EP, 850301, A2 & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 January, 1998 (13. 01. 98), Claims (Family: none)	17
Y	WO, 98/12336, A1 (DNAVEC Research Inc.), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Refer to full text & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29 April, 1998 (29. 04. 98), Claims & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25 March, 1997 (25. 03. 97), Claims (Family: none)	17